

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 693 461

②1 N° d'enregistrement national : 92 08431

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : C 07 D 233/66, 233/72, 233/84, 233/86, 233/88, A 61 K 31/415

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 08.07.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 14.01.94 Bulletin 94/02.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.

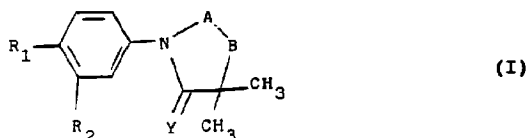
⑦2 Inventeur(s) : Gaillard-Kelly Martine, Goubet François, Philibert Daniel et Teutsch Jean-Georges.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Bourgouin André.

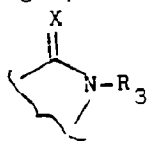
⑤4 Nouvelles phénylimidazolidines substituées, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 L'invention a pour objet les produits de formule (I) :

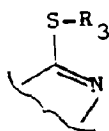


dans laquelle:

R<sub>1</sub> représente cyano, nitro ou halogène,  
R<sub>2</sub> représente trifluorométhyle ou halogène;  
le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux



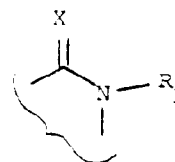
et



dans lesquels X représente oxygène ou soufre et R<sub>3</sub> est choisi parmi:

- un hydrogène  
- alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués;

Y représente oxygène ou soufre ou NH,  
à l'exception des produits dans lesquels:  
le groupement -A-B- représente le radical



dans lequel X représente oxygène, R<sub>3</sub> représente hydrogène, Y représente oxygène ou NH, R<sub>2</sub> représente halogène ou trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente nitro ou halogène; la préparation, leur application comme médicaments et notamment anti-androgènes.

FR 2 693 461 - A1



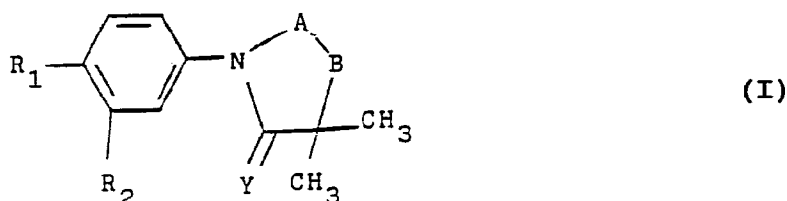
La présente invention concerne de nouvelles phényl-imidazolidines, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

5 Dans la demande japonaise J 48087030 sont décrites des 3-phényl 2-thiohydantoïnes qui sont présentées comme inhibant la germination de certaines plantes.

Dans le brevet français 2.329.276 sont décrites des imidazolidines qui sont présentées comme possédant une acti-  
10 vité antiandrogène. Les produits de ce brevet sont cependant différents des produits de la présente demande de brevet.

La présente invention a donc pour objet les produits de formule générale (I) :

15



20

dans laquelle :

$R_1$  représente un radical cyano ou nitro ou un atome d'halogène,

$R_2$  représente un radical trifluorométhyle ou un atome d'halogène,  
25 gène,

le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux



30

dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_3$  est choisi parmi les radicaux suivants :

- un atome d'hydrogène,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle

35 ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, mercapto, cyano, acyle ou acyloxy ayant au plus 7 atomes de carbone, S-aryle

éventuellement substitué, dans lequel l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino ou un radical hétérocyclique comprenant 3 à 6  
 5 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfo-  
 10 xyde ou de sulfone, les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle, Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical  
 15 =NH, à l'exception des produits dans lesquels le groupement A-B représente le radical :



dans lequel X représente un atome d'oxygène et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'oxygène ou un  
 25 radical NH et R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente un radical nitro ou un atome d'halogène.

Pour la définition de R<sub>3</sub> et dans ce qui suit, les définitions utilisées peuvent avoir les valeurs suivantes.

30 Par alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone on entend par exemple les valeurs méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohe-  
 35 xyle, sec-hexyle, tert-hexyle, heptyle, octyle, décyle, undécyle, dodécyle, linéaires ou ramifiés.

On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle.

Par alkényle ayant au plus 12 et préférentiellement 4 atomes de carbone on entend par exemple les valeurs suivantes:  
- vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, pentényle, hexényle.

Parmi les valeurs alkényle, on préfère les valeurs allyle 5 ou butényle.

Par alkynyle ayant au plus 12 et préférentiellement 4 atomes de carbone on entend par exemple les valeurs suivantes:  
- éthyne, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les valeurs alkynyle, on préfère la valeur 10 propargyle.

Par aryle on entend les radicaux aryles carbocyclique tels que le phényle ou le naphthyle ou les aryles hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéro-atomes choisis de préférence parmi l'oxygène, le soufre et 15 l'azote. Parmi les aryles hétérocycliques à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle.

Parmi les aryles hétérocycliques à 6 chaînons on peut 20 citer les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

Parmi les radicaux aryles condensés on peut citer les radicaux indolyle, benzofurannyle, benzothiényle, quinoléïnyle.

25 On préfère le radical phényle.

Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle cités précédemment et les radicaux aryle également cités ci-dessus.

On préfère les radicaux benzyle ou phényléthyle.

30 Par halogène, on entend bien entendu, les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

On préfère les atomes de fluor, de chlore ou de brome.

Comme exemples particuliers de radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs halogènes, on peut citer les monofluoro, 35 chloro, bromo ou iodométhyle, les difluoro, dichloro ou dibromométhyle, le trifluorométhyle.

Comme exemples particuliers de radicaux aryles ou aralkyles substitués, on peut citer ceux dans lesquels le radical

phényle est substitué en position para, par un atome de fluor ou par un radical méthoxy ou trifluorométhyle.

Par radical acyle, on entend de préférence un radical ayant au plus 7 atomes de carbone tel que le radical acétyle, 5 propionyle, butyryle ou benzoyle, mais peut également représenter un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle : on peut également citer le radical formyle.

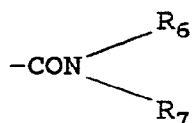
Par radical acyloxy, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et 10 par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxy-carbonyle par exemple méthoxy-carbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-butyl oxy-carbonyle, cyclobutyl oxy-carbonyle, cyclopentyl oxy- 15 carbonyle ou cyclohexyl oxy-carbonyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyméthyle 20 ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxy-carbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyl oxy-carbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

25 Par carboxy amidifié on entend les radicaux du type

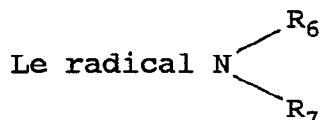


dans lesquels les radicaux R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> identiques

ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical 30 alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

35 Parmi les radicaux  $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}_7 \end{array}$  on préfère les radicaux

amino, mono ou diméthylamino.



peut également représenter un

hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplé-  
5 mentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridino, ou morpholino.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple  
10 avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine.

15 On préfère le sel de sodium.

Par radical alkylamino on entend les radicaux méthyl-  
amino, éthylamino, propylamino ou butyl, linéaire ou ramifié,  
amino. On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes  
de carbone, les radicaux alkyle peuvent être choisis parmi les  
20 radicaux alkyle cités ci-dessus.

Par radical dialkylamino on entend par exemple les radi-  
caux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino. Comme  
précédemment on préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4  
atomes de carbone choisis dans la liste indiquée ci-dessus.

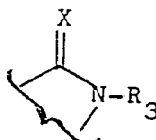
25 Par radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, on entend par exemple les radicaux monocycliques, hétérocycliques saturés tels que les radicaux oxiranyl, oxolannyle, dioxolannyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou morpholinyle.

30 Par radicaux alkyle, alkényle, ou alkynyle éventuellement interrompus par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, on entend les radicaux comprenant un ou plusieurs de ces atomes, identiques ou différents dans leur structure. Ces hétéroatomes ne pouvant évidemment  
35 pas être situés à l'extrémité du radical. On peut citer par exemple les radicaux alkoxyalkyle tels que méthoxyméthyle ou méthoxyéthyle ou encore les radicaux alkoxy alkoxyalkyle tels que méthoxyéthoxyméthyle.

Lorsque les produits de formule (I) comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels fournis avec les acides chlorhydrique en méthane-  
5 sulfonique par exemple.

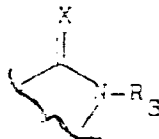
L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle Y représente un atome d'oxygène à l'exception des produits dans lesquels le groupement -A-B- représente le radical :

10



dans lequel X représente un atome d'oxygène et  $R_3$  représente  
15 un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle et  $R_1$  représente un radical nitro ou un atome d'halogène.

Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet ceux dans lequel le groupement -A-B- représente le  
20 radical :

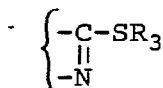


25 dans lequel X représente un atome de soufre et  $R_3$  a la signification indiquée précédemment.

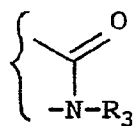
Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet ceux dans lesquels  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone éventuel-  
30 lement substitué par un radical hydroxy.

Parmi ces produits, l'invention a tout particulièrement pour objet ceux dans lesquels  $R_1$  représente un radical cyano ou un atome d'halogène et notamment un atome de chlore.

L'invention a aussi particulièrement pour objet les  
35 produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle le groupement -A-B- représente un groupement :



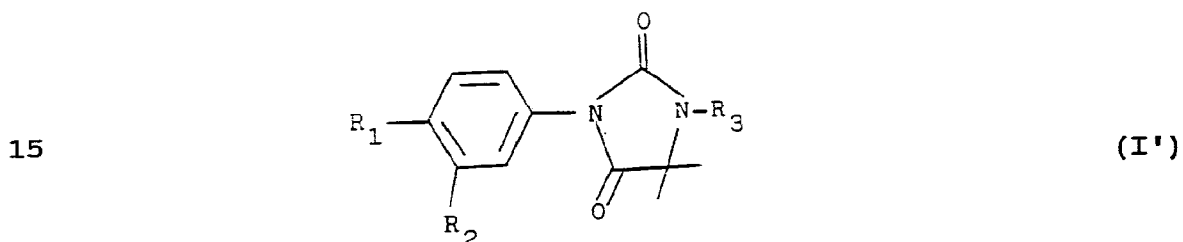
ou un groupement :



5

dans lequel  $R_3$  représente un radical alkyle ou alkényle ayant au plus 4 atomes de carbone ou un radical aralkyle éventuellement substitué.

La présente invention a encore pour objet les produits de  
10 formule (I) telle que définie ci-dessus et répondant à la  
formule (I') :



20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la signification indiquée ci-dessus à l'exception des produits dans lesquels  $R_1$  représente un radical nitro,  $R_2$  représente un radical trifluorométhyle et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène.

Parmi ces produits, la présente invention a aussi pour  
25 objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle  $R_1$  représente un radical nitro et  $R_3$  représente un radical alkyle ou alkényle ayant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical carboxy libre estérifié ou salifié.

30 Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus précisément les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dont les noms suivent :

- le 4-(5-oxo-2-thioxo-3,4,4-triméthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile,
- 35 - le 4-(4,4-diméthyl-5-oxo-2-thioxo 1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile,
- le 4-[4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

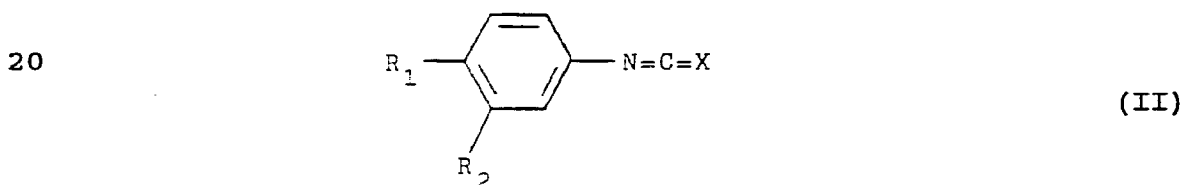


- le 3-(3,4-dichlorophényl) 2-thioxo 1,5,5-triméthyl 4-imidazolidinone,
- le 1-(4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl)-3,4,4-triméthyl-2,5-imidazolidinedione,
- 5 - le 4-[[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 5-oxo 2-(phénylméthyl) thio] 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-
- 10 imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- l'acide 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoïque.

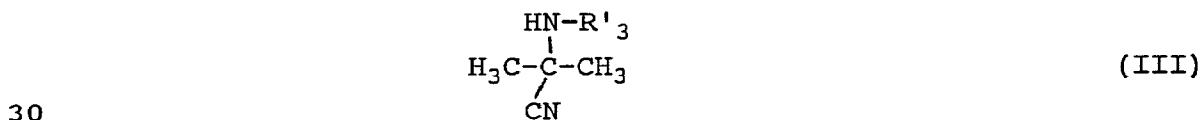
L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que définie ci-

15 dessus caractérisé en ce que :

soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



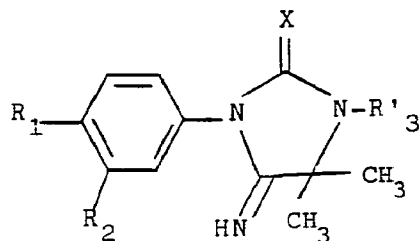
25 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



dans laquelle R'<sub>3</sub> a les valeurs indiquées ci-dessus pour R<sub>3</sub> dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que si R<sub>1</sub> représente un

35 radical nitro ou un atome d'halogène, si R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un radical CF<sub>3</sub> et X représente un atome d'oxygène, R'<sub>3</sub> ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule (IV) :

5



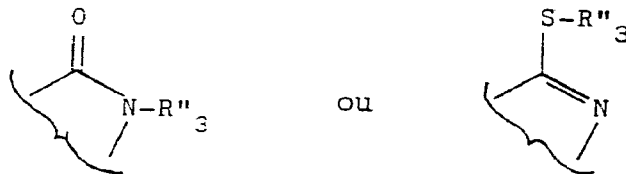
(IV)

10

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  et  $R'_3$  ont la signification précédente, produits de formule (IV) que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- 15 a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;
- b) réaction d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en fonction cétone et le cas échéant transformation du groupement  $>C=S$  en groupement  $>C=O$  ;
- 20 c) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ;
- d) action sur les produits de formule (IV) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, et après hydrolyse au groupement  $>C=NH$  en fonction cétone d'un réactif de formule  $Hal-R''_3$
- 25 dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et  $Hal$  représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement  $-A-B-$  représente le groupement

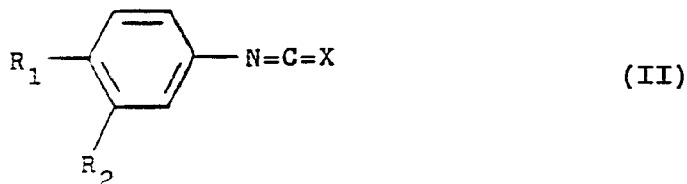
30



- dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment
- 35 puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,

soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :

5



10

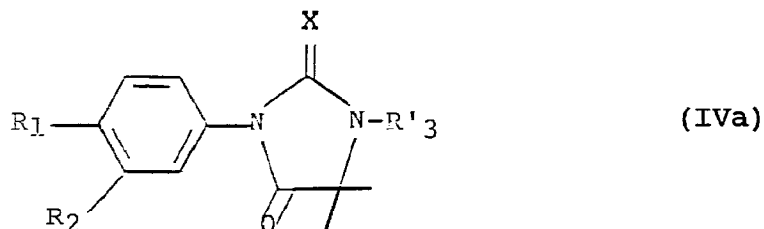
dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{X}$  ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III') :

15



dans laquelle  $\text{R}'_3$  a la signification indiquée ci-dessus et  $\text{Q}$  représente soit un atome de métal alcalin par exemple le sodium ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :

25



30 dans laquelle  $\text{X}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}'_3$  ont la signification indiquée ci-dessus que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $\text{R}'_3$  ;

35 b) réaction de transformation du ou des groupements  $>\text{C}=\text{O}$  en groupement  $>\text{C}=\text{S}$  ou le cas échéant du groupement  $>\text{C}=\text{S}$  en groupement  $>\text{C}=\text{O}$  ;

c) action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle  $\text{R}'_3$

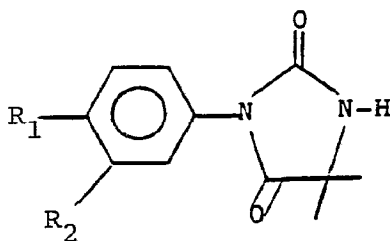
représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule Hal-R"<sub>3</sub> dans laquelle R"<sub>3</sub> a les valeurs de R'<sub>3</sub> à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupe-  
5 ment -A-B- représente le groupement :



10

dans lesquels R"<sub>3</sub> a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R"<sub>3</sub> ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification,  
15 d'amidification ou de salification,  
soit l'on fait agir un réactif de formule Hal-R"<sub>3</sub> dans laquelle Hal et R"<sub>3</sub> ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :

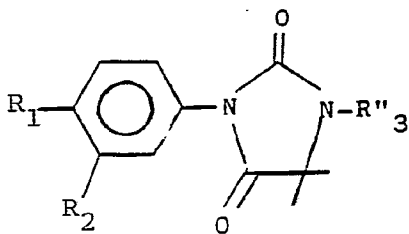
20



(IV')

25

pour obtenir un produit de formule (IV'') :



30

(IV'')

produit de formule (IV'') que, si nécessaire ou si désiré l'on  
35 soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre quelconque :

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R"<sub>3</sub> puis le cas échéant action d'un

agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;  
b) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupements  $>C=S$ .

L'action des produits de formule (II) avec les produits  
5 de formule (III) est effectuée de préférence dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane ou le dichloroéthane mais on peut également utiliser l'éther éthylique ou l'éther isopropylique.

On opère en présence d'une base tertiaire telle que la  
10 triéthylamine ou encore la pyridine ou la méthyléthylpyridine.

Les éventuelles fonctions réactives que peut comporter  $R_3$  et qui sont éventuellement protégées dans le produit de formule (III), (IVa) ou (IV") sont les fonctions hydroxy ou amino. On utilise pour protéger ces fonctions des groupements  
15 protecteurs usuels. On peut citer par exemples les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-butyle, tert-amyle, trichloroacétyle, chloroacétyle, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut  
20 citer les radicaux tels que formyle, chloroacétyle, tétrahydropyrannyle, triméthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle.

Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être uti-  
25 lisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le contenu est incorporé ici par référence.

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées comme indiqué dans ledit brevet  
30 BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide chlorhydrique.

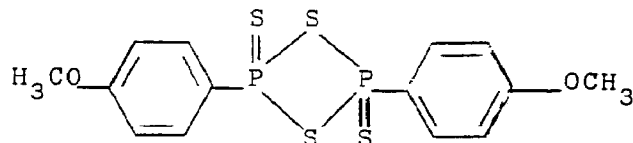
La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en  
35 groupement cétone est également effectuée de préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux par exemple au reflux.

Lorsque l'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en groupement

cétone est effectuée sur une molécule comportant également un groupement  $>C=S$ , celui-ci peut être transformé en groupement  $>C=O$ . Le radical OH libre que peut comporter éventuellement  $R_3$  peut être alors transformé en radical SH.

- 5 La réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  est effectuée à l'aide du réactif dit de Lawesson de formule :

10



- qui est un produit commercialisé par exemple par la firme  
15 FLUKA et dont l'utilisation est décrite par exemple dans la publication : Bull. Soc. Chim. Belg. vol 87, N° 3, (1987) p. 229.

- Lorsque l'on veut transformer deux fonctions  $>C=O$  en deux fonctions  $>C=S$  on opère en présence d'un excès de réactif de  
20 Lawesson. Il en est de même lorsque l'on part d'une molécule comportant une fonction  $>C=S$  et une fonction  $>C=O$  et que l'on veut transformer ladite fonction  $>C=O$  en fonction  $>C=S$ .

- Par contre lorsque l'on part d'une molécule comportant deux fonctions  $>C=O$  et que l'on veut obtenir un produit ne  
25 comportant qu'une seule fonction  $>C=S$ . On opère en présence d'un déficit de réactif de Lawesson. On obtient alors en général un mélange de trois produits : chacun des deux produits comportant une fonction  $>C=O$  et une fonction  $>C=S$  et le produit comportant deux fonctions  $>C=S$ . Ces produits peuvent être ensuite séparés par les méthodes usuelles telles que  
30 la chromatographie.

- L'action sur les produits de formules (IV), (IVa) ou (IV') du réactif de formule  $Hal-R''_3$  est effectuée en présence d'une base forte telle que l'hydruide de sodium ou de potassium.  
35 sium. On peut opérer par réaction de transfert de phase en présence de sels d'ammonium quaternaires tels que le tert-butyl ammonium.

- Les groupements protecteurs que peut porter le substituant

$R''_3$  pouvant être par exemple un de ceux précédemment cités pour  $R_3$ . Les réactions d'élimination des groupements protecteurs s'effectuent dans les conditions indiquées ci-dessus.

Un exemple d'élimination du groupement terbutyldiméthyl-  
5 silyle au moyen de l'acide chlorhydrique est donné ci-après dans les exemples.

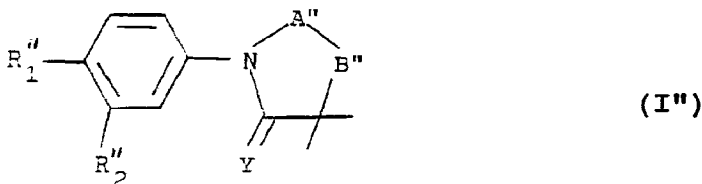
- L'estérification éventuelle des produits de formule (I) dans laquelle  $R''_3$  comporte un radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un  
10 acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en présence d'une base telle que la pyridine.

L'estérification ou la salification éventuelle des produits de formule (I) dans laquelle  $R''_3$  représente un groupe-  
15 ment COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

- L'amidification éventuelle des produits de formule (I) dans laquelle  $R''_3$  comporte un radical COOH est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser une amine primaire ou  
20 secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

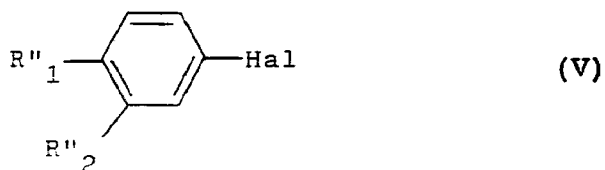
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I'') :

25

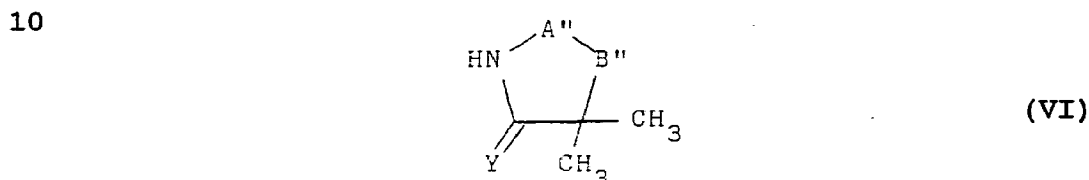


30

dans laquelle  $R''_1$ ,  $R''_2$ ,  $-A''-B''-$  ont les significations indiquées ci-dessus pour  $R_1$ ,  $R_2$  et  $-A-B-$  étant entendu que lorsque  $-A''-B''-$  représente un groupement  $-CO-N(R'''_3)-$  dans lequel  $R'''_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  
35 alkyle linéaire ou ramifié ayant au plus 7 atomes de carbone et Y représente un atome d'oxygène,  $R''_1$  représente un radical cyano, ce procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) :



dans laquelle R''<sub>1</sub> et R''<sub>2</sub> ont les significations précédentes et Hal représente un atome d'halogène avec un produit de formule (VI) :



15 dans laquelle -A''-B''- et Y ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

En ce qui concerne les produits de formule (V), le terme  
20 Hal désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de brome ou d'iode.

Le rôle du catalyseur est vraisemblablement de piéger l'halogénure d'hydrogène qui se dégage et ainsi de faciliter la réaction de condensation du produit de formule (V) avec le  
25 produit de formule (VI) pour donner le produit recherché.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

Le catalyseur utilisé peut être un métal sous forme  
30 native, sous forme d'oxyde métallique ou encore sous forme de sels métalliques. Le catalyseur peut également être une base. Quand le catalyseur utilisé est un métal, ce métal peut être du cuivre ou du nickel.

Les sels métalliques peuvent être un chlorure ou un  
35 acétate.

Quand le catalyseur est une base, cette base peut être par exemple la soude ou la potasse et on peut, si désiré, ajouter au milieu réactionnel du diméthylsulfoxyde.



L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous forme native et une base telle que la soude ou la potasse.

- 5 Le cuivre sous forme native utilisé comme catalyseur est préférentiellement sous forme de poudre.

L'invention a particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est l'oxyde cuivreux.

- 10 Le solvant utilisé est préférentiellement choisi parmi des éthers à haut point d'ébullition tels que, par exemple, l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme et le diméthylsulfoxyde mais peut être également, par exemple, une huile à haut point d'ébullition telle que la paraffine ou la vaseline.

- 15 L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.

- L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé  
20 tel que défini ci-dessus dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

Le procédé de préparation du produit recherché défini ci-dessus peut être réalisé sous pression ou à la pression atmosphérique, à une température préférentiellement élevée.

- 25 L'invention a ainsi pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.

- L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel  
30 que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée pendant plus de 2 heures.

- L'invention a très précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une  
35 température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus de 3 heures.

Les produits objets de la présente invention sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes ; on a constaté

notamment qu'ils inhibaient les effets des androgènes sur les récepteurs périphériques.

Des tests donnés dans la partie expérimentale illustrent cette activité anti-androgène.

5 Du fait de cette activité anti-androgène, les produits de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique chez les adultes sans avoir à redouter certains effets d'une castration chimique.

Ces propriétés rendent les produits de formule générale  
10 (I) de la présente invention utilisables comme médicaments pour le traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que pour lutter contre l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Ces propriétés rendent les produits de formule générale  
15 (I) également utilisables dans le traitement des tumeurs bénignes ou malignes dont les cellules contiennent notamment des récepteurs androgènes. On peut en particulier citer principalement les cancers du sein, du cerveau, de la peau et des ovaires mais également les cancers de la vessie, du sys-  
20 tème lymphatique, du rein, du foie.

Les produits de formule générale (I) de l'invention trouvent également leur utilisation dans le traitement de l'hirsutisme, de l'acné, de la seborrhée, de l'alopecie androgénique, de l'hyperpilosité ou hirsutisme.

25 Les produits de formule (I) peuvent donc être utilisés en dermatologie : ils peuvent être utilisés seuls ou en association. Ils peuvent être associés notamment avec un produit antibiotique tels que les dérivés de l'acide azélaïque, fusidique, l'érythromycine ou avec un dérivé des rétinoïdes  
30 pour le traitement de l'acné, ou avec un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase tel que le (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-1,1-diméthyléthyl 3-oxo 4-aza-androst-1-ène 17-carboxamide (ou Finastéride Merck, 11ème ed.) ou l'acide azélaïque ou un agent bloquant des récepteurs androgènes pour le traitement de l'acné, de l'alopecie ou de  
35 l'hirsutisme, ou avec un produit stimulant la croissance des cheveux tel que le Minoxidil pour le traitement de l'alopecie.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire.

Les produits de formule (I), sous forme de produits radioactifs peuvent encore être utilisés en diagnostic comme marqueurs spécifiques des récepteurs androgènes. Comme produits radioactifs, on peut utiliser par exemple, des produits 5 marqués au tritium, au carbone 14 ou encore à l'iode 125.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formule générale (I) pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a particulièrement pour objet l'application à 10 titre de médicaments, des produits dont les noms suivent :

- le 4-(5-oxo-2-thioxo-3,4,4-triméthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile,
- 15 - le 4-[4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 3-(3,4-dichlorophényle) 2-thioxo 1,5,5-triméthyl 4-imidazolidinone,
- le 1-(4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényle)-3,4,4-triméthyl- 20 2,5-imidazolidinedione,
- le 4-[[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 5-oxo 2-(phénylméthyle) thio] 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxy 3-(4-hydroxybutyle) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 25 - le 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyle) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- l'acide 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle) 5,5-diméthyl 2,4-dioxy 1-imidazolidinebutanoïque.

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, 30 buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale (I).

35 Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceu-

tiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg par jour chez l'homme, par voie orale.

Les produits de formule (II) utilisés au départ de l'invention peuvent être obtenus par action du phosgène lorsque X représente un atome d'oxygène ou du thiophosgène lorsque X représente un atome de soufre sur l'amine correspondante de formule (A) :



20

Un exemple d'une telle préparation est donné ci-après dans la partie expérimentale. Un produit de ce type est décrit également dans le brevet français BF 2.329.276.

Les amines de formule (A) sont décrites dans le brevet européen EP 0.002.892 ou le brevet français BF 2.142.804.

Les produits de formule (III) ou (III') sont connus ou peuvent être préparés à partir de la cyanhydrine correspondante selon le procédé décrit dans la publication : J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841.

Les produits de formule (III) dans lesquels R'<sub>3</sub> est différent d'un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un produit de formule R''<sub>3</sub>-Hal sur le 2-cyano 2-amino propane dans les conditions énoncées ci-dessus pour l'action de R''<sub>3</sub> Hal sur les produits de formule (IV). Un exemple de préparation de ce type est décrit dans la référence :

- Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248

(1989).

Les produits de formule (IV') sont décrits dans le brevet français BF 2.329.276.

Les produits de départ de formules (V) et (VI), sur 5 lesquels s'exerce un procédé, objet de l'invention, pour l'obtention des produits de formule (I), sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

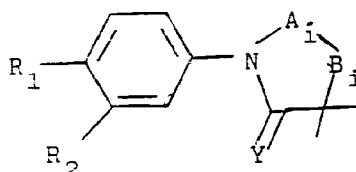
La préparation de produits de formule (VI) est décrite 10 notamment dans les publications suivantes :

- Zhur. Prékklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)
  - Tétrahédron 43, 1753 (1987)
  - J. Org. Chem. 52, 2407 (1987)
  - Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)
  - 15 - J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)
- ou dans les brevets :
- allemand DRP 637.318 (1935)
  - européen EP 0.130.875
  - japonais JP 81.121.524.

20 Les produits de formule (VI) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

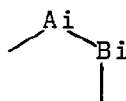
- J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), p. 209-16 (1967)
- Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2
- 25 - Brevet allemand 2.217.914
- Brevet européen 0.091.596
- J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, p. 219-21 (1974).

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits indus- 30 triels nouveaux utilisables comme intermédiaires pour la préparation des produits de formule générale (I), les produits de formule (IVi) :



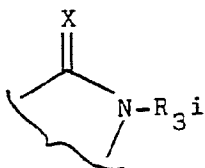
(IVi)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $Y$  ont les significations indiquées ci-dessus et le groupement :

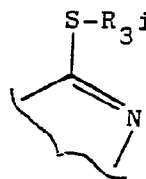


5

est choisi parmi les radicaux :



et



10

dans lesquels  $X$  représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_{3i}$  est choisi parmi les valeurs de  $R_3$  comportant une fonction réactive protégée.

15 Parmi les fonctions réactives protégées on peut citer les fonctions hydroxyle et amino. Ces fonctions peuvent être protégées comme indiqué ci-dessus pour le substituant  $R_3$ .

**EXEMPLE 1 :** 1-(4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl)-3,4,4-triméthyl-2,5-imidazolidinedione.

20 A une suspension de 492 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile et 3 cm<sup>3</sup> de diméthyl formamide, on ajoute, à une température comprise entre 23 et 26°C, une solution de 3,17 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione (obtenu selon BF 2.329.276) et 32 cm<sup>3</sup> de  
25 diméthyl formamide, on agite 15 minutes et ajoute une solution de 0,7 cm<sup>3</sup> d'iodure de méthyle dans 2 cm<sup>3</sup> de diméthyl formamide. On agite 25 minutes entre 24 et 28°C puis verse sur 200 g d'un mélange 1-1 d'eau et de glace. On extrait avec de l'éther, lave à l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche,  
30 filtre et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 3,6 g du produit recherché F=116°C.

Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans l'alcool isopropylique on recueille ainsi 2,73 g du produit attendu F = 116°C.

35 Analyse pour :  $C_{13}H_{12}F_3N_3O_4 = 331,25$

calculés : C% 47,14 H% 3,65 F% 17,20 N% 12,68

trouvés : 47,0 3,5 17,1 12,5

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1780, 1727  $\text{cm}^{-1}$ )  
 aromatiques (1615, 1596, 1497  $\text{cm}^{-1}$ )  
 NO<sub>2</sub> (1545, 1357  $\text{cm}^{-1}$ )

**EXEMPLE 2 : 5,5-diméthyl-1-éthyl-3-(4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl)-2,4-imidazolidinedione.**

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 1 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline-2,5-dione obtenu selon BF 2.329.276 en utilisant 0,33  $\text{cm}^3$  d'iodure d'éthyle et 166 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile. On obtient 1,19 g du produit recherché F = 110-111°C. Le produit ci-dessus est recristallisé dans l'isopropanol. On obtient 934 mg du produit attendu F = 110-111°C.

Analyse pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 345,28

calculés :	C% 48,70	H% 4,09	F% 16,51	N% 12,17
15 trouvés :	48,6	4, 0	16,8	12,1

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1777  $\text{cm}^{-1}$ , 1724 (F))

NO<sub>2</sub> (1545, 1356  $\text{cm}^{-1}$ )

aromatique (1614, 1596, 1497  $\text{cm}^{-1}$ )

**20 EXEMPLE 3 : 5,5-diméthyl-3-(4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl)-1-propyl-2,4-imidazolidine-dione.**

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 1 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione (obtenu selon BF 2.329.276) en utilisant 155 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile et 0,35  $\text{cm}^3$  de 1-iodo propane. Après chromatographie sur silice éluant acétone-chlorure de méthylène 1-99 on obtient 1,087 g de produit brut (F=102°C). Après recristallisation dans l'isopropanol, on recueille 945 mg de produit recherché (F = 102°C).

30 Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 359,31

calculés :	C% 50,14	H% 4,49	F% 15,86	N% 11,69
trouvés :	50,1	4,4	15,9	11,5

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1778, 1724  $\text{cm}^{-1}$ )

35 NO<sub>2</sub> (1544, 1358  $\text{cm}^{-1}$ )

aromatique (1615, 1596, 1497  $\text{cm}^{-1}$ )

**EXEMPLE 4 : 5,5-diméthyl-1-(1-méthyl éthyl)-3-(4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl)-2,4-imidazolidinedione.**

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 1 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione (obtenu selon BF 2.329.276) en utilisant 166 mg d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile et 0,4 cm<sup>3</sup> de 2-iodo pro-  
 5 pane pendant 18 heures à 50°C. Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone 99-1) on obtient 685 mg du produit attendu F = 130°C. On recristallise le produit obtenu ci-dessus dans l'isopropanol et on recueille 661 mg de produit recherché F = 130°C.

10 Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 359,31

calculés : C% 50,14      H% 4,49      F% 15,86      N% 11,69

trouvés :      50,1              4,4              16,2              11,6

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1779, 1771, 1723 cm<sup>-1</sup>)

15 NO<sub>2</sub> (1544, 1361 cm<sup>-1</sup>)

aromatiques (1615, 1596, 1497 cm<sup>-1</sup>)

**EXEMPLE 5 : 5,5-diméthyl-3-(4-nitro-3-trifluorométhyl) phényl)-1-(2-propényl)-2,4-imidazolidinedione.**

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 1 g de 1-(3'-  
 20 trifluorométhyl 4-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione (obtenu selon BF 2.329.276) en utilisant 166 mg d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile et 0,35 cm<sup>3</sup> de bromure d'allyle. Après chromatographie sur silice, éluant chlorure de méthylène-acétone 99-1, on obtient 1,19 g de produit que l'on  
 25 recristallise dans l'isopropanol, on recueille 1,01 g de produit recherché F = 105°C.

Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 357,29

calculés : C% 50,42      H% 3,95      F% 15,95      N% 11,76

trouvés :      50,4              3,8              15,8              11,7

30 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1779, 1724 cm<sup>-1</sup>)

NO<sub>2</sub> (1545, 1358 cm<sup>-1</sup>)

aromatique (1615, 1596, 1497 cm<sup>-1</sup>)

CH=CH<sub>2</sub> (1643, 930 cm<sup>-1</sup>)

35 **EXEMPLE 6 : 5,5-diméthyl-3-(4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl)-1-méthyl phényl-2,4-imidazolidinedione.**

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 2 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-



dione (obtenu selon BF 2.329.276) en utilisant 332 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile et 0,71 cm<sup>3</sup> de bromure de benzyle. Après chromatographie sur silice, éluant chlorure de méthylène-acétone 99-1 on obtient 2,375 g de produit que l'on recrystallise dans l'isopropanol, on recueille 2,165 g du produit recherché F = 99°C.

Analyse pour C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub> = 407,3

calculés : C% 56,02      H% 3,96      N% 10,31      F% 14,00

trouvés :      56,1                  3,8                  10,2                  13,9

#### 10 Spectre IR

C=O (1799 cm<sup>-1</sup> (m), 1723 cm<sup>-1</sup> (F))

aromatique (1608 cm<sup>-1</sup>)

+ (1594 cm<sup>-1</sup> (m))

NO<sub>2</sub> (1545 cm<sup>-1</sup> (F))

15 (1497 cm<sup>-1</sup>)

#### **EXEMPLE 7 : 4-(4,4-diméthyl-5-imino-2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile.**

A une solution de 2,63 g de 2-amino-2-cyano propane et 36 cm<sup>3</sup> de 1,2-dichloroéthane avec 0,9 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, on ajoute à 5°C, une solution de 6,6 g de 4-isocyanate de 2-(trifluorométhyl) benzonitrile préparé comme indiqué dans la préparation ci-après dans 10 cm<sup>3</sup> de dichloréthane. On agite 16 heures à température ambiante. On évapore à sec et chromatographie le résidu (7,7 g) sur silice, éluant chlorure de méthylène-acétone 85-15, on obtient 3,54 g du produit attendu F = 228°C.

Un échantillon analytique a été préparé par recrystallisation de 300 mg du produit ci-dessus dans l'isopropanol, on recueille 267 mg de produit recherché F = 228°C.

30 Analyse pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O = 296,25

calculés : C% 52,71      H% 3,74      F% 19,24      N% 18,91

trouvés :      52,7                  3,6                  19,1                  18,6

Spectre IR (nujol)

NH/OH (3340, 3290 cm<sup>-1</sup>)

35 C≡N 2240 cm<sup>-1</sup>

C=O 1760 cm<sup>-1</sup>

C=N 1655 cm<sup>-1</sup>

aromatiques (1606, 1570, 1502 cm<sup>-1</sup>)

**PREPARATION : 4-isocyanate de 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.**

A 33,6 cm<sup>3</sup> d'une solution toluénique de phosgène à 1,93 M/l portée à 0-5°C on ajoute en 20 minutes 10 g de 4-  
 5 cyano 3-(trifluorométhyl) aniline (décrite dans le brevet européen EP 0.002.892) en solution dans 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On agite 30 minutes à une température comprise entre 0 et 5°C puis laisse remonter à 25°C. On chauffe jusqu'à distillation en compensant le volume distillé par du toluène  
 10 jusqu'à ce que la température de distillation atteigne 110°C. On met alors le réfrigérant en position reflux jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique (soit 4 heures 30). On ramène à température ambiante essore le léger insoluble blanc sous azote sur sulfate de sodium puis rince par trois  
 15 fois 10 cm<sup>3</sup> de toluène et évapore à sec sous pression réduite. On termine par un chauffage à 60°C pendant 1 heure puis revient sous atmosphère d'argon et obtient 11,6 g de produit attendu utilisé tel quel dans le stade suivant :

Infra-rouge

20 -N=C=O 2268 cm<sup>-1</sup>

-CN 2233 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 8 : 4-(4,4-diméthyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile.**

On chauffe 35 minutes au reflux une suspension de 2,76 g  
 25 du produit obtenu à l'exemple 7 et 60 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique au demi. On verse sur 100 g d'eau et glace et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 2,70 g du produit recherché F = 210°C.

Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation de 440 mg du produit ci-dessus, dans l'isopropanol on  
 30 recueille 383 mg de produit attendu F = 210-211°C.

Analyse pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 297,24

calculés : C% 52,53 H% 3,39 F% 19,17 N% 14,14

trouvés : 52,4 3,2 19,4 13,9

35 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N 2245 cm<sup>-1</sup>

C=O (1788, 1722 cm<sup>-1</sup>)

aromatique (1610, 1572, 1502 cm<sup>-1</sup>)

NH (max)  $3340\text{ cm}^{-1}$

**EXEMPLE 9 : Acide 3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidine acétique.**

A une suspension de 210 mg d'hydrure de sodium (à 50 %  
5 dans l'huile) et  $3\text{ cm}^3$  de diméthyl formamide on ajoute une  
solution de 600 mg du produit obtenu à l'exemple 8 dans  $6\text{ cm}^3$   
de diméthyl formamide on agite 15 minutes puis ajoute 290 mg  
d'acide bromoacétique et agite 16 heures à température  
ambiante. On ajoute à nouveau 105 mg d'hydrure de sodium puis  
10 15 minutes après 145 mg d'acide bromoacétique. On agite 30  
minutes puis verse dans une solution composée de  $50\text{ cm}^3$  d'eau  
et  $5\text{ cm}^3$  d'acide chlorhydrique 2N. On extrait à l'éther, lave  
avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche, filtre  
et évapore à sec ; on obtient 1,22 g de produit brut que l'on  
15 chromatographie sur silice éluant chlorure de méthylène-  
méthanol-acide acétique (90-10-0,5). On obtient 367 mg du  
produit recherché.

Spectre IR :  $\text{C}\equiv\text{N}$   $2238\text{ cm}^{-1}$

$\text{C}=\text{O}$  hydantoïne et acide ( $1784$ ,  $1725$ ,  $1710\text{ cm}^{-1}$ )  
20 aromatique ( $1616$ ,  $1580$ ,  $1508\text{ cm}^{-1}$ )

Ultra-violet

EtOH Hcl 0,1 N max  $258\text{ nm}$  Epsilon = 13300

infl  $277\text{ nm}$  Epsilon = 5000

infl  $285\text{ nm}$  Epsilon = 2600

25 EtOH NaOH 0,1 N max  $287\text{ nm}$  Epsilon = 19100

max  $342\text{ nm}$  Epsilon = 1900

**EXEMPLE 10 : 3-(4-cyano-3-(trifluorométhyl) phényl)-5,5-diméthyl-2,4-dioxo-1-imidazolidine acétate d'éthyle.**

A une suspension de 100 mg d'hydrure de sodium à 50 %  
30 dans l'huile et  $3\text{ cm}^3$  de diméthylformamide, on ajoute 600 mg  
du produit obtenu à l'exemple 8 en solution dans  $6\text{ cm}^3$  de  
diméthyl formamide. On agite 15 minutes puis ajoute lentement  
sans dépasser  $30^\circ\text{C}$   $0,25\text{ cm}^3$  de bromoacétate d'éthyle. On agite  
30 minutes, verse sur 50 g d'un mélange eau + glace (1-1),  
35 ajoute 0,5 g de phosphate monopotassique et extrait à l'éther.  
On lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore à sec on  
recueille 1,1 g de produit brut que l'on chromatographie sur  
silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (97-3)). On

obtient 709 mg du produit attendu  $F = 152^{\circ}\text{C}$ .

On a obtenu un échantillon analytique en recristallisant dans l'isopropanol le produit ci-dessus et recueilli ainsi 667 mg du produit recherché  $F = 152^{\circ}\text{C}$ .

5 Analyse pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 = 383,33$

calculés : C% 53,21      H% 4,21      F% 14,83      N% 10,96

trouvés :      53,3              4,0              14,9              10,8

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}\equiv\text{N}$  2225  $\text{cm}^{-1}$

10 imidazolidine (1786, 1729  $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{CO}_2\text{Et}$  1751  $\text{cm}^{-1}$

aromatiques (1616, 1572, 1505  $\text{cm}^{-1}$ )

**EXEMPLE 11** : 4-(5-imino-2-thioxo-3,4,4-triméthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile.

15 a) Préparation de l'isothiocyanate

A une solution de 22  $\text{cm}^3$  d'eau distillée et 1  $\text{cm}^3$  de thiophosgène on ajoute lentement 2,23 g de 2-trifluorométhyl-4-amino benzonitrile (préparé selon EP 0002892) on agite pendant 1 heure, extrait avec du chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite on obtient 3 g de produit utilisé tel quel pour l'obtention de l'imine.

b) Obtention de l'imine

On agite pendant 40 minutes au reflux 3 g du produit obtenu ci-dessus avec 1,33  $\text{cm}^3$  de 2-méthylamino 2-cyanopropane, 23  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofuranne et 0,23  $\text{cm}^3$  de triéthylamine. On évapore à sec et chromatographie le résidu (3,07 g) sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1) puis chlorure de méthylène-acétone (95-5)), on obtient 2,83 g de produit attendu que l'on recristallise dans l'isopropanol pour obtenir 2,63 g de produit recherché  $F = 173-174^{\circ}\text{C}$ .

Analyse pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{S} = 326,35$

calculés : C% 51,53      H% 4,01      F% 17,17      N% 17,46      S% 9,82

trouvés :      51,7              3,9              17,2              17,2              9,9

Spectre IR

35  $\text{C}=\text{NH}$  (3308, 1679  $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{C}=\text{S}$  + aromatiques (1608, 1575, 1505, 1488  $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{C}\equiv\text{N}$  2230  $\text{cm}^{-1}$

$\text{CF}_3$  = 1185  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 12 : 4-(5-oxo-2-thioxo-3,4,4-triméthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile.**

On agite 1 heure au reflux 2,21 g du produit obtenu à l'exemple 11 et 44 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique au demi. On verse le milieu réactionnel sur un mélange eau + glace (1-1) 200 g, extrait avec du chlorure de méthylène, lave avec de l'eau saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec, on chromatographie le résidu sur silice, éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1 on obtient 2,1 g de produit (F=171°C) que l'on recristallise dans l'isopropanol pour obtenir 1,99 g de produit recherché F = 171°C.

Analyse pour C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS = 327,33

calculés :	C% 51,37	H% 3,69	F% 12,84	N% 17,41	S% 9,79
trouvés :	51,4	3,5	12,7	17,6	10,79

15 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O (1761, 1756 cm<sup>-1</sup>)

aromatiques (1610, 1578, 1505 cm<sup>-1</sup>)

C≡N 2230 cm<sup>-1</sup>

CF<sub>3</sub> 1178 cm<sup>-1</sup>

20 **EXEMPLE 13 : 4-(2,5-dithioxo-3,4,4-triméthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile.**

On agite 24 heures au reflux 839 mg de produit obtenu à l'exemple 12 avec 518 mg de réactif de Lawesson et 4,7 cm<sup>3</sup> de toluène. On évapore à sec sous pression réduite on recueille 1,36 g de produit que l'on chromatographie sur silice éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (99-1) puis cyclohexane-acétate d'éthyle (85-15). On obtient 783 mg de produit que l'on recristallise dans l'isopropanol on recueille 690 mg de produit recherché F = 211-212°C.

30 Analyse pour C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> = 343,40

calculés :	C% 48,97	H% 3,52	F% 16,60	N% 12,24	S% 18,67
trouvés :	49,0	3,4	16,6	12,2	18,6

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N 2230 cm<sup>-1</sup>

35 aromatique + syst. conjugué (1612, 1582, 1508 cm<sup>-1</sup>)

CF<sub>3</sub> 1178 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 14 : 4-(4,4-diméthyl-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile.**

A un mélange de 2,54 g de produit obtenu comme en a) de l'exemple 11 avec 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et 0,2 cm<sup>3</sup> de triéthylamine on ajoute 1 g de 2-amino-2-cyano propane et 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne on agite à température ambiante. On évapore à sec et chromatographie le résidu (3,5 g) sur silice éluant acétate d'éthyle-cyclohexane (7-3) puis cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 940 mg de produit recherché dont on recristallise 300 mg dans l'isopropanol pour recueillir 263 mg de produit F = 296°C.

10 Analyse pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S = 312,32

calculés :	C% 50,00	H% 3,55	F% 18,25	N% 17,94	S% 10,27
trouvés :	49,9	3,4	18,3	17,6	10,4

Spectre IR (Nujol)

OH/NH 3260 cm<sup>-1</sup>

15 C≡N 2230 cm<sup>-1</sup>

C=S 1764 cm<sup>-1</sup>

aromatique + C=C (1612, 1575, 1530, 1501 cm<sup>-1</sup>)

Une nouvelle préparation du produit a été effectuée en remplaçant le tétrahydrofuranne par le 1,2-dichloroéthane.

20 Le produit attendu, insoluble, précipite. On obtient ainsi le produit recherché avec un rendement de 60 %.

**EXEMPLE 15 :** 4-(4,4-diméthyl-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile.

On agite pendant 1 heure au reflux 635 mg du produit obtenu à l'exemple 14 et 14 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique dilué au demi. On refroidit, ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec on obtient 600 mg de produit que l'on chromatographie sur silice éluant chlorure de méthylène-acétone (95-5) on obtient 590 mg du produit attendu (F = 190-191°C) que l'on recristallise dans l'isopropanol pour obtenir 490 mg du produit recherché F = 190-191°C.

Analyse pour C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS = 313,30

calculés :	C% 49,84	H% 3,22	F% 18,19	N% 13,41	S% 10,23
35 trouvés :	49,6	3,1	18,4	13,2	10,0

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

=C-NH 3430 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2230 cm<sup>-1</sup>

C=O 1766  $\text{cm}^{-1}$

Syst. conjugué + aromatiques (1612, 1578, 1505  $\text{cm}^{-1}$ )

**EXEMPLE 16 : 5,5-diméthyl-3-(4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl)-1-pentyl-2,4-imidazolidinedione.**

- 5 On opère comme à l'exemple 1 à partir de 1 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline-2,5-dione (obtenu selon BF 2.329.276) en utilisant 170 mg d'hydrure de sodium et 0,47  $\text{cm}^3$  de 1-bromopentane, après chromatographie sur silice, éluant chlorure de méthylène-cyclohexane  
 10 (8-2) on obtient 1,23 g de produit recherché que l'on cristallise dans l'isopropanol pour recueillir 995 mg de produit F = 84°C.

Analyse pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{F}_3\text{N}_3$  = 387,35

calculés :	C% 52,71	H% 5,20	F% 14,71	N% 10,85
15 trouvés :	52,8	5,1	14,8	10,7

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O (1778, 1723  $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{NO}_2$  (1544, 1360  $\text{cm}^{-1}$ )

- EXEMPLE 17 : 5,5-diméthyl-3-(4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl)-1-nonyl-2,4-imidazolidinedione.**

- 20 On opère comme à l'exemple 1 à partir de 1 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione (obtenu selon BF 2.329.276) en utilisant 170 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile et 0,7  $\text{cm}^3$  de 1-bromononane. Après chromatographie sur silice on obtient 1,08 g du produit recherché F = 63°C.

Analyse pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{F}_3\text{N}_3$  = 443,46

calculés :	C% 56,87	H% 6,36	F% 12,85	N% 9,48
25 trouvés :	57,0	6,5	12,8	9,5

30 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O (1788, 1723  $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{NO}_2$  (1544, 1359  $\text{cm}^{-1}$ )

**EXEMPLE 18 : 4-(3,4,4-triméthyl-2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.**

- 35 En opérant comme à l'exemple 1 au départ de 300 mg de produit décrit à l'exemple 8 on obtient 275 mg de produit attendu (F=158°C).

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : C=O (1780, 1727  $\text{cm}^{-1}$ )

aromatiques : (1615, 1574, 1505  $\text{cm}^{-1}$ )

$\text{C}\equiv\text{N}$  : 2238  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 19** : 4-(5-thioxo-2-oxo-3,4,4-triméthyl-1-imidazolidi-  
nyl) 2-(trifluorométhyl)-benzonitrile (produit A) 4-(5-oxo-2-  
5 thioxo-3,4,4-triméthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl)-  
benzonitrile (produit B) 4-(2,5-dithioxo-3,4,4-triméthyl-1-  
imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl)-benzonitrile (produit C).

On porte au reflux pendant 9 heures une suspension de 230  
mg de produit obtenu à l'exemple 18 dans 1,4  $\text{cm}^3$  de toluène et  
10 78 mg de réactif de Lawesson, ramène à température ambiante  
puis évapore à sec. On purifie les 330 mg de produit obtenus  
par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-  
acétone 99:1).

On obtient par ordre d'élution :

15 - 46 mg de produit C ( $R_f=0,63$   $F=210-211^\circ\text{C}$ ) identique au  
produit décrit à l'exemple 13 ;

- 26 mg de produit B ( $R_f=0,49$   $F=170-171^\circ\text{C}$ ) identique au  
produit décrit à l'exemple 12 ;

- 42 mg de produit A ( $R_f=0,34$   $F=194^\circ\text{C}$ ).

20 Analyse physique du produit A.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ ) :  $\text{C}=\text{O}$  : 1760  $\text{cm}^{-1}$

$-\text{C}\equiv\text{N}$  : 2235  $\text{cm}^{-1}$

aromatiques : (1615, 1580, 1508  $\text{cm}^{-1}$ )

Spectre ultra-violet (éthanol)

25 max 228 nm epsilon = 19400

256 nm epsilon = 12100

298 nm epsilon = 8600

390 nm epsilon = 70

**EXEMPLE 20** : 4-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-(méthylthio) 5-oxo  
30 1H-imidazol-1-yl) 2-(trifluorométhyl)-benzonitrile.

On ajoute une solution de 626 mg de produit de l'exemple  
15 dans 6  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide à une suspension constituée  
de 108 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile et 1,8  $\text{cm}^3$   
de diméthylformamide. On rince avec 0,3  $\text{cm}^3$  de diméthylfor-  
35 mamide et agite pendant 10 minutes après cessation du dégage-  
ment d'hydrogène. On ajoute alors, goutte à goutte, 0,19  $\text{cm}^3$   
d'iodure de méthyle dans 1  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide.

Après 45 minutes de réaction on verse sur 50 g d'un



mélange glace-eau contenant 0,5 g de phosphate monopotassique et extrait 4 fois à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche sur sulfate de magnésium et évapore à sec. On purifie les 668 mg de produit obtenu par chromatographie 5 sur silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOEt 95:5).

On obtient 640 mg de produit que l'on chromatographie à nouveau sur silice (éluant cyclohexane-AcOEt 7:3) et obtient après reprise à l'éther 507 mg de produit recherché  $F = 62^\circ\text{C}$ .  
Spectre Infra-Rouge

10  $\text{C}=\text{O}$  :  $1747\text{ cm}^{-1}$

$\text{C}=\text{N}$  et aromatique ( $1614, 1581, 1569, 1503\text{ cm}^{-1}$ )

Spectre Ultra-Violet (EtOH)

max 209 nm Epsilon = 26000

infl 236 nm Epsilon = 11500

15 infl 264 nm Epsilon = 8700

**EXEMPLE 21** : 4-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 5-oxo 2-[(phénylméthyl) thio] 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

A 53 mg d'hydrure de sodium en suspension dans  $0,5\text{ cm}^3$  de 20 diméthylformamide, on ajoute en 5 minutes 313 mg de 4-(4,4-diméthyl-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile préparé comme à l'exemple 15 en solution dans  $3\text{ cm}^3$  de diméthylformamide. On agite 10 minutes, ajoute  $0,1\text{ cm}^3$  de bromure de benzyle et maintient 30 minutes sous 25 agitation. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée additionnée de 500 mg de phosphate de potassium, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On obtient 450 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-30 acétate d'éthyle 97,5-2,5). On recueille 316 mg de produit attendu.  $R_f = 0,38$ .

Analyse

calculés :	C% 59,54	H% 4,0	F% 14,12	N% 10,41
------------	----------	--------	----------	----------

trouvés :	59,6	4,0	14,1	10,2
-----------	------	-----	------	------

35 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}=\text{O}$  :  $1746\text{ cm}^{-1}$

$\text{C}\equiv\text{N}$  :  $2236\text{ cm}^{-1}$

Système conjugué

+ aromatiques : 1614, 1580, 1570, 1503, 1499  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 22** : 4-[4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

On porte 30 minutes au reflux une solution comprenant  
 5 2,11 g de l'isothiocyanate préparé au stade a) de l'exemple 11  
 avec 1,18 g de mélange de 2-[(2-hydroxyéthyl) amino] 2-méthylpropane nitrile et de 2,2-diméthylloxazolidine (8-2) dans  
 20  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane en présence de 0,5  $\text{cm}^3$  de triéthylamine. On évapore le solvant, chromatographie le résidu sur  
 10 silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95-5) et  
 obtient 1,26 g de produit attendu brut et 686 mg de N-[4-cyano  
 2-(trifluorométhyl) phényle] 2,2-diméthyl 3-oxazolidinecarbo-  
 thioamide. On dissout les 686 mg de ce produit dans 10  $\text{cm}^3$   
 d'acétate d'éthyle, ajoute 30  $\text{cm}^3$  de cyclohexane, concentre à  
 15 4  $\text{cm}^3$ , essore et sèche pour obtenir 518 mg de produit attendu  
 supplémentaire. On dissout le produit brut dans 20  $\text{cm}^3$  d'isopropanol, concentre à 5  $\text{cm}^3$  essore et sèche. On obtient 1,04 g  
 de produit attendu. F = 181°C.

#### Analyse

20 calculés :	C% 50,55	H% 4,24	F% 16,00	N% 15,72	S% 9,00
trouvés :	50,4	4,1	15,9	15,6	9,0

#### Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH	: 3630 $\text{cm}^{-1}$
>=NH	: 3314, 1677 $\text{cm}^{-1}$
25 C≡N	: 2230 $\text{cm}^{-1}$
aromatiques	: 1611, 1576, 1504 $\text{cm}^{-1}$

**Préparation du 2-[(2-hydroxyéthyl) amino] 2-méthylpropane-nitrile utilisé au départ de l'exemple 22.**

On ajoute goutte à goutte à une température comprise  
 30 entre 20°C et 30°C, 8  $\text{cm}^3$  d'éthanoline à 12,3  $\text{cm}^3$  de cyanhydrine de l'acétone. On agite pendant 18 heures, distille sous pression réduite et recueille 2,3 g de mélange comprenant le produit attendu et du 2,2-diméthylloxazolidine, utilisé tel quel pour le stade suivant.

35 **EXEMPLE 23** : 4-[4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile (Produit A) et 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-mercaptoéthyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile (Produit B).

On chauffe pendant 10 minutes au reflux 680 mg de produit obtenu à l'exemple 22 dans 7 cm<sup>3</sup> d'eau en présence de 7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique, refroidit à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 119 mg de produit B soit le dérivé 2,5-dioxo 3-(2-mercaptoéthyl) rf = 0,35 et 569 mg de produit A soit le dérivé 5-oxo 2-thioxo 3-(2-hydroxyéthyl) rf = 0,14; F ≈ 130°C.

10 Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S = 357,36

calculés : C% 50,42 H% 3,95 F% 15,95 N% 11,76 S% 8,97

Produit A :

trouvés : 50,7 4,0 15,7 11,5 9,1

Produit B :

15 trouvés : 50,6 3,8 15,9 11,6 9,1

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

Produit A :

OH : 3626 cm<sup>-1</sup>

C≡N : 2236 cm<sup>-1</sup>

20 C=O : 1763 cm<sup>-1</sup>

aromatiques : 1615, 1578, 1504 cm<sup>-1</sup>

Produit B :

Absence d'OH

C≡N : 2228 cm<sup>-1</sup>

25 C=O : 1780, 1726 cm<sup>-1</sup>

aromatiques : 1615, 1578, 1505 cm<sup>-1</sup>

En opérant comme indiqué dans les exemples 1 à 23 :

A) en utilisant le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile préparé comme à l'exemple 8

30 et les réactifs appropriés, on a obtenu les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 24** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-éthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 100-101°C.

35 Analyse pour C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 325,29

calculés : C% 55,39 H% 4,34 F% 17,52 N% 12,92

trouvés : 55,7 4,3 17,6 12,8

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

$\text{C}\equiv\text{N}$  : 2238  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{C}=\text{O}$  : 1777, 1724  $\text{cm}^{-1}$   
 aromatiques : 1617, 1575, 1505  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 25** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-propényl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 109-110°C.

Analyse pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  = 337,35

calculés : C% 56,97    H% 4,18    F% 16,90    N% 12,46

trouvés :    57,0            4,1            16,2            12,3

10 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}\equiv\text{N}$  : 2238  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{C}=\text{O}$  : 1728, 1725  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{HC}=\text{CH}_2$  : 1645  $\text{cm}^{-1}$   
 aromatiques : 1616, 1575, 1505  $\text{cm}^{-1}$

15 **EXEMPLE 26** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(phénylméthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 98-99°C.

Analyse pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$  = 387,36

calculés : C% 62,01    H% 4,16    F% 14,71    N% 10,85

20 trouvés :    62,0            4,1            14,7            10,8

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$=\text{C}-\text{NH}$  : 3430  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{C}\equiv\text{N}$  : 2238  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{C}=\text{O}$  : 1779, 1724  $\text{cm}^{-1}$   
 25 aromatiques : 1615, 1605, 1575, 1504, 1497  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 27** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-[(4-fluorophényl) méthyl] 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 101-102°C.

Analyse pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$  = 405,35

30 calculés : C% 59,26    H% 3,73    F% 18,75    N% 10,37

trouvés :    59,1            3,5            18,9            10,3

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}\equiv\text{N}$  : 2238  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{C}=\text{O}$  : 1780, 1724  $\text{cm}^{-1}$   
 35 aromatiques : 1615, 1612, 1505  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 28** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-[(4-méthoxyphényl) méthyl] 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 95-96°C.

Analyse pour  $C_{21}H_{18}F_3N_3O_3 = 417,39$

calculés : C% 60,43 H% 4,35 F% 13,65 N% 10,07

trouvés : 59,1 3,5 18,9 10,3

Spectre IR ( $CHCl_3$ )

5  $C\equiv N$  : 2238  $cm^{-1}$

$C=O$  : 1778, 1723  $cm^{-1}$

aromatiques : 1615, 1584, 1514, 1505  $cm^{-1}$

**EXEMPLE 29** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-[[4-(trifluorométhyl) phényl] méthyl] 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

10

F  $\approx$  89-90°C.

Analyse pour  $C_{21}H_{15}F_6N_3O_2 = 313,30$

calculés : C% 55,39 H% 3,32 F% 25,03 N% 9,23

trouvés : 55,2 3,2 25,3 9,2

15 Spectre IR ( $CHCl_3$ )

$C\equiv N$  : 2238  $cm^{-1}$

$C=O$  : 1615, 1505  $cm^{-1}$

aromatiques : 1615, 1505  $cm^{-1}$

**EXEMPLE 30** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-époxy-méthyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

20

F = 112-113°C.

Analyse pour  $C_{16}H_{14}F_3N_3O_3 = 353,30$

calculés : C% 54,39 H% 3,99 F% 16,13 N% 11,89

trouvés : 54,7 4,0 16,1 11,8

25 Spectre IR ( $CHCl_3$ )

$C\equiv N$  : 2235  $cm^{-1}$

$C=O$  : 1781, 1725  $cm^{-1}$

aromatiques : 1615, 1576, 1505  $cm^{-1}$

**EXEMPLE 31** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-propyl-1H-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

30

F = 113-114°C.

Analyse pour  $C_{16}H_{16}F_3N_3O_2 = 339,32$

calculés : C% 56,64 H% 4,75 F% 16,80 N% 12,38

trouvés : 56,7 4,7 16,7 12,2

35 Spectre IR ( $CHCl_3$ )

$C\equiv N$  : 2236  $cm^{-1}$

$C=O$  : 1778, 1725  $cm^{-1}$

aromatiques : 1616, 1505  $cm^{-1}$

**EXEMPLE 32** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(1-méthyléthyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 138-139°C.

Analyse pour  $C_{16}H_{16}F_3N_3O_2$  = 339,32

5 calculés : C% 56,64    H% 4,75    F% 16,80    N% 12,38  
trouvés :    56,5            4,7            17,1            12,3

Spectre IR ( $CHCl_3$ )

C≡N : 2236  $cm^{-1}$

C=O : 1778, 1724  $cm^{-1}$

10 aromatiques : 1616, 1575, 1505  $cm^{-1}$

B) En utilisant le 4-(4,4-diméthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile préparé comme à l'exemple 15 et les réactifs appropriés, on a obtenu les composés suivants :

15 **EXEMPLE 33** : 4-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-(nonylthio) 5-oxo 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

rf = 0,35 (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 97,5-2,5).

20 **EXEMPLE 34** : 4-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-[(3-hydroxypropyl) thio] 5-oxo 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

rf = 0,17 (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 8-2).

25 **EXEMPLE 35** : [[1-[4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl] 4,5-dihydro 4,4-diméthyl 5-oxo 1H-imidazol-2-yl] thio] acétate d'éthyle.

rf = 0,20 (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 65-35).

C) En utilisant le thiocyanate préparé à l'exemple 11 et les réactifs appropriés, on a obtenu les composés suivants :

30 **EXEMPLE 36** : 4-(4,4-diméthyl 3-éthyl 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

rf = 0,16 (éluant : chlorure de méthylène-acétone 95-5).

**EXEMPLE 37** : 4-(4,4-diméthyl 5-imino 3-pentyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

35 rf = 0,35 (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 8-2).

D) En utilisant respectivement le 4-(4,4-diméthyl 3-éthyl 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile préparé comme à l'exemple 36 et le 4-(4,4-diméthyl 5-

imino 3-pentyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile préparé comme à l'exemple 37 et l'acide chlorhydrique au demi, on a obtenu les composés suivants :

**EXEMPLE 38** : 4-(4,4-diméthyl 3-éthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

rf = 0,38 (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 1-1).

**EXEMPLE 39** : 4-(4,4-diméthyl 5-oxo 3-pentyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 78°C. rf = 0,66 (éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane 8-2).

E) En utilisant le 4-(4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-(méthylthio) 5-oxo 1H-imidazol-1-yl) 2-(trifluorométhyl)-benzonitrile préparé comme à l'exemple 20 et le 4-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 5-oxo 2-[(phénylméthyl) thio] 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile préparé comme à l'exemple 21 et le réactif de Lawesson, on a obtenu les composés suivants :

**EXEMPLE 40** : 4-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-(méthylthio) 5-thioxo 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile. rf = 0,36 (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 97,5-2,5).

**EXEMPLE 41** : 4-[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 2-[(phénylméthyl) thio] 5-thioxo 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

rf = 0,62 (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 98-2).

**EXEMPLE 42** : 3-[4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle] 5,5-diméthyl 2,4-dioxo N-méthyl N-(1-méthyléthyl) 1-imidazolidine acétamide.

On ajoute 0,1 cm<sup>3</sup> de N-méthylmorpholine à 235 mg d'acide 3-[4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle] 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidine acétique préparé comme à l'exemple 9, en suspension dans 4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On refroidit la solution obtenue à -10°C, ajoute goutte à goutte 0,1 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'isobutyle et agite 25 minutes à -10°C. On ajoute 0,15 cm<sup>3</sup> de N-méthyl N-isopropylamine, laisse revenir à température ambiante en 40 minutes environ, ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, agite 30 minutes, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase

organique à l'eau, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 96-4), on obtient 147 mg de produit attendu. Rf = 0,13

5 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N : 2236 cm<sup>-1</sup>  
 C=O hydantoïne : 1783, 1728 cm<sup>-1</sup>  
 C=O amide : 1661 cm<sup>-1</sup>  
 aromatiques : 1615, 1575, 1505 cm<sup>-1</sup>

10 **EXEMPLE 43** : 4,-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-hydroxyéthyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

a) Condensation.

On opère comme à l'exemple 9 à partir de 900 mg de produit obtenu à l'exemple 8 et 1,91 g de 2-bromoéthanolterbutyl-  
 15 diméthylsilyléther. On obtient 1 g de l'éther silyloxy dérivé. F = 86-87°C après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3).

b) Clivage.

On ajoute 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N à 380 mg de  
 20 produit obtenu ci-dessus en solution dans 4 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite 40 minutes à température ambiante, verse sur 15 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur silice (éluant :  
 25 chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 7-3), rf = 0,9, cristallise dans l'éther et recueille 270 mg de produit attendu. F = 109-110°C après cristallisation dans l'isopropanol.

Analyse :

Calculés :	C% 52,79	H% 4,23	F% 16,70	N% 12,31
30 Trouvés :	52,5	4,2	16,7	12,1

En opérant de manière identique, en utilisant au départ le 2-bromopropanoltertubylldiméthylsilyléther, on a préparé le produit suivant :

35 **EXEMPLE 44** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(3-hydroxypropyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 131-132°C. Rf = 0,13 (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 75-25).

**EXEMPLE 45** : 4-[3-[2-(acétyloxy) éthyl] 4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.



On agite 30 minutes à température ambiante, 215 mg de produit obtenu à l'exemple 43, 15 mg de 4-diméthylaminopyridine, 1 cm<sup>3</sup> de pyridine et 0,5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. On verse le milieu réactionnel dans 20 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, agite 20 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, évapore à sec. On élimine la pyridine et l'acide acétique résiduel par distillation, purifie le résidu par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 65-35), reprend le résidu (rf = 0,35) à l'isopropanol, concentre partiellement, glace, essore et obtient après séchage, 210 mg de produit attendu. F = 99-100°C.

## Analyse :

calculés : C% 53,27    H% 4,21    F% 14,87    N% 10,96  
 15 trouvés :    53,5            4,3            15,2            10,9  
 Rf = 0,52 (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (65-35)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

20 C=O                    1781-1750-1727 cm<sup>-1</sup>  
 C≡N                    2235 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques            1615 cm<sup>-1</sup>

## Spectre UV (EtOH)

Max. 259 nm            ε = 16200  
 25 Infl. 286 nm            ε = 3200

En opérant comme dans les exemples précédents, on a préparé les exemples des produits suivants :

**EXEMPLE 46** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(5-hydroxypentyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

30 F = 101-102°C.

**EXEMPLE 47** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-méthoxyéthyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 68-69°C.

Rf = 0,48 (éluant chlorure de méthylène-acétone (95-5)).

35 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O                    1779-1724 cm<sup>-1</sup>  
 C≡N                    2236 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques            1616-1579-1505 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 260 nm  $\epsilon = 15400$

Infl. 277 nm  $\epsilon = 6900$

Infl. 286 nm  $\epsilon = 3500$

5 **EXEMPLE 48** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(cyanométhyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 186-187°C.

Rf = 0,16 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

10 C=O 1790-1733 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2238 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1615-1575-1505 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 254 nm  $\epsilon = 17200$

15 Infl. 276 nm  $\epsilon = 4600$

Infl. 284 nm  $\epsilon = 2500$

**EXEMPLE 49** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-[(1,3-dioxalan-2-yl) méthyl] 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 135-136°C.

20 Rf = 0,22 (éluant chlorure de méthylène-acétone (98-2)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1782-1726 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1615-1575-1505 cm<sup>-1</sup>

25 Cétal 944 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 50** : 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-chloroéthyl) 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

F = 120-121°C.

Rf = 0,33 (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)).

30 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1782-1727 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2238 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1617-1577-1505 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 51** : 1-(3,4-dichlorophényl) 5-imino 3,4,4-triméthyl 2-imidazolidine thione.

a) Préparation de l'isothiocyanate de 3,4-dichlorophényle

On opère comme au stade a) de l'exemple 11, en utilisant au départ le 3,4-dichloroaniline.

**b) Obtention de l'imine**

On chauffe 16 heures au reflux 2,4 g d'isocyanate de 3,4-dichlorophényle et 1,3 cm<sup>3</sup> de 2-méthylamino 2-cyanopropane dans 23 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane en présence de 0,23 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On élimine le solvant sous pression réduite et purifie le résidu par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone 96-4 puis acétate d'éthyle-cyclohexane 1-1). Après cristallisation dans l'éther, on obtient 2,54 g de produit attendu. F = 133°C.

10 **EXEMPLE 52 : 3-(3,4-dichlorophényl) 2-thioxo 1,5,5-triméthyl 4-imidazolidinone.**

On chauffe au reflux 45 minutes 1,88 g de produit obtenu à l'exemple 51 en suspension dans 14 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N puis ajoute de nouveau 14 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N et 15 poursuit le chauffage pendant 2 heures. Après une nouvelle addition de 4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N et chauffage au reflux pendant 1 heure et demie, on laisse revenir à température ambiante, ajoute 100 g de glace et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, sèche 20 et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient 1,84 g de produit attendu. F = 129°C après cristallisation dans l'isopropanol.

Analyse pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS = 303,21

25 calculés : C% 47,54    H% 3,99    Cl% 23,38    N% 9,24    S% 10,57  
trouvés :    47,5            3,8            23,2            9,3            10,5

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O : 1753 cm<sup>-1</sup>

C=S et aromatiques : 1595, 1570, 1496 cm<sup>-1</sup>

30 En opérant comme dans les exemples précédents en utilisant les produits et réactifs appropriés, on a préparé les composés suivants :

**EXEMPLE 53 : 3-(3,4-dichlorophényl) 3,5-dihydro 5,5-diméthyl 2-(méthylthio) 4H-imidazol-4-one.**

35 F = 110°C.

**EXEMPLE 54 : 1-(3,4-dichlorophényl) 3,4,4-triméthyl 2,5-imidazolidine dithione.**

F ≈ 146°C.

**EXEMPLE 55 :** 1-[4-chloro 3-(trifluorométhyl) phényl] 4,4-diméthyl 2-thioxo 5-imidazolidinone.

F = 176°C.

**EXEMPLE 56 :** 1-[4-chloro 3-(trifluorométhyl) phényl] 4,4-diméthyl 5-imino 2-imidazolidine thione.

F = 173-174°C.

**EXEMPLE 57 :** 3-(3,4-dichlorophényl) 3,5-dihydro 5,5-diméthyl 2-[(phénylméthyl) thio] 4H-imidazol-4-one.

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

10 C=O : 1736 cm<sup>-1</sup>

C=N et aromatiques : 1578, 1496 cm<sup>-1</sup>

**EXEMPLE 58 :** 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxy butyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

**a) Condensation**

15 A une suspension de 104 mg d'hydrure de sodium dans 0,8 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on ajoute 600 mg de produit obtenu comme à l'exemple 8 dans 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide en maintenant la température inférieure à 20°C. Après 10 minutes d'agitation, on ajoute 445 mg de 4-chloro t-butyl diméthyl-

20 silyléther et 300 mg d'iodure de sodium. On chauffe 16 heures à 50°C, refroidit à température ambiante, ajoute 87 mg d'hydrure de sodium puis de nouveau 400 mg de l'éther chloré et 267 mg d'hydrure de sodium, et chauffe 1 heure supplémentaire. On ramène à température ambiante, verse sur 60 cm<sup>3</sup>

25 d'eau contenant 600 mg de phosphate monopotassique. On extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1)), recueille 526 mg de produit utilisé tel quel pour le stade suivant le clivage.

30 On mélange le produit obtenu ci-dessus dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1,5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On agite 40 minutes à température ambiante, verse sur 30 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du

35 résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (9-1)) on récupère les fractions rf = 0,15 et après recristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 307 mg de produit attendu. F = 102-103°C.

Analyse  $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3 = 369,35$

	C %	H %	F %	N %
Calculé	55,28	4,91	15,43	11,38
Trouvé	55,2	4,9	15,3	11,1

5 Spectre IR ( $CHCl_3$ )

OH	3628 $cm^{-1}$
$C\equiv N$	2236 $cm^{-1}$
$C=O$	1778-1724 $cm^{-1}$
Aromatiques	1615-1575-1505 $cm^{-1}$

10 Préparation du 4-chloro t-butyl diméthylsilylether  
utilisé au départ de l'exemple 58.

On mélange sous agitation 9,9  $cm^3$  de 4-chloro 1-butanol et 24,3 g d'imidazole dans 50  $cm^3$  de tétrahydrofuranne. On ajoute goutte à goutte à une température inférieure à 20°C, 15 2,82 g de chlorure de terbutyldiméthylsilyle, dans 20  $cm^3$  de tétrahydrofuranne, agite 18 heures à température ambiante, essore, rince au tétrahydrofuranne et élimine le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (95-5)) et 20 recueille 17,5 g de produit attendu.

**EXEMPLE 59 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidineacétate de (1,1-diméthyl) éthyle**

On opère comme à l'exemple 10 en utilisant au départ 25 450 mg de produit obtenu à l'exemple 8 et 0,22  $cm^3$  de bromo-acétate de t-butyl. On obtient 425 mg de produit attendu.

F = 122-123°C.

Rf = 0,28 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1))

Spectre IR ( $CHCl_3$ )

30 $C=O$	1788-1729 $cm^{-1}$ (hydantoïne)	1745 $cm^{-1}$ (ester)
$C\equiv N$	2235 $cm^{-1}$	
Aromatiques	1616-1505 $cm^{-1}$	

Spectre UV (EtOH)

Max. 258 nm  $\epsilon = 16100$

35 Infl. 277 nm  $\epsilon = 6000$

Infl. 285 nm  $\epsilon = 3000$

**EXEMPLE 60 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidineacétate de cyclopentyle**

On refroidit à  $-10^{\circ}\text{C}$  une solution comprenant 355 mg de produit obtenu à l'exemple 9, 49 mg de 4-diméthylaminopyridine, 130 mg de cyclopentanol dans  $6,5\text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène puis ajoute 226 mg de dicyclohexylcarbodiimide dans  $5\text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène. On laisse revenir à température ambiante, agite 25 minutes, chauffe 2 heures au reflux, ramène à température ambiante, filtre et évapore le solvant.

On chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétone (99-1)) et obtient 281 mg de produit attendu.

Rf = 0,26 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1))

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O 1786-1729  $\text{cm}^{-1}$  (hydantoïne) 1748  $\text{cm}^{-1}$  (ester)

C≡N 2235  $\text{cm}^{-1}$

15 Aromatiques 1615-1602-1576-1505  $\text{cm}^{-1}$

Spectre UV (EtOH)

Max. 258 nm  $\epsilon = 16800$

Infl. 276 nm  $\epsilon = 5800$

Infl. 286 nm  $\epsilon = 3000$

20 **EXEMPLE 61 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoate d'éthyle**

On opère comme à l'exemple 10 en utilisant au départ le produit obtenu à l'exemple 8 et du 4-bromobutyrate d'éthyle. On obtient le produit attendu. F =  $66-67^{\circ}\text{C}$ .

25 Rf = 0,16 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1))

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O 1770-1726  $\text{cm}^{-1}$

C≡N 2235  $\text{cm}^{-1}$

Aromatiques 1616-1576-1505  $\text{cm}^{-1}$

30 Spectre UV (EtOH)

Max. 260 nm  $\epsilon = 15500$

Infl. 277 nm  $\epsilon = 7000$

Infl. 286 nm  $\epsilon = 3600$

35 **EXEMPLE 62 : acide 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoïque**

On agite pendant 3 heures à température ambiante, 1 g de produit obtenu à l'exemple 61 dans  $20\text{ cm}^3$  de méthanol en présence de  $3\text{ cm}^3$  de soude 2N. On verse sur  $20\text{ cm}^3$  d'eau,

acidifie à pH = 1, à l'aide de 7 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique N, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche et élimine les solvants sous pression réduite. On obtient 863 mg de produit brut (F = 179-180°C) que l'on purifie par chromatographie sur 5 silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol (92,5-7,5)). Après recristallisation dans l'isopropanol, on récupère 614 mg de produit attendu. F = 184-185°C. Rf = 0,25 (éluant : chlorure de méthylène-méthanol (92,5-7,5)).

#### 10 Spectre IR (nujol)

C = O 1770-1753-1735-1712-1690-1645 cm<sup>-1</sup>  
 C ≡ N 2230 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1613-1587-1533-1502 cm<sup>-1</sup>

#### 15 EXEMPLE 63 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoate de (1,1-diméthyl) éthyle

En effectuant l'estérification du produit obtenu à l'exemple 61, au moyen du terbutanol, en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de diméthylamino pyridine, comme indiqué 20 à l'exemple 60, on obtient le produit attendu. F = 96°-97°C.

Rf = 0,32 (éluant chlorure de méthylène-acétone (98-2)).

#### Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1779-1725 cm<sup>-1</sup>  
 25 C≡N 2235 cm<sup>-1</sup>  
 Aromatiques 1616-1576-1505 cm<sup>-1</sup>

#### Spectre UV (EtOH)

Max. 261 nm ε = 15600  
 Infl. 276 nm ε = 7800  
 30 Infl. 286 nm ε = 3700

#### EXEMPLE 64 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoate de cyclopentyle

En opérant comme à l'exemple 63, en utilisant du cyclopentanol, on obtient le produit attendu. F = 85-86°C.

35 Rf = 0,33 (éluant : chlorure de méthylène-acétone (98-2)).

#### Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1779-1728 cm<sup>-1</sup>  
 C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1616-1578-1505  $\text{cm}^{-1}$

Spectre UV (EtOH)

Max. 261 nm  $\epsilon = 16000$

Infl. 277 nm  $\epsilon = 7600$

5 Infl. 286 nm  $\epsilon = 3700$

**EXEMPLE 65 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-((4-fluorophényl) thio) éthyl) 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

**a) Formation du phénolate**

Dans une suspension de 80 mg d'hydrure de sodium dans 10 0,5  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide, on ajoute à une température inférieure à 28°C, 0,16  $\text{cm}^3$  de 4-fluorothiophénol dans 1,6  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide et maintient la solution sous agitation pendant 10 minutes.

**b) Substitution**

15 A la solution obtenue ci-dessus, on ajoute 548 mg de 4-[4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-chloroéthyl) 1-imidazolidinyle] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile en solution dans 4 ml de diméthylformamide, agite 2 heures, verse sur 50  $\text{cm}^3$  d'eau contenant 0,5 g de phosphate monopotassique et extrait à 20 l'éther. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25)), on obtient 570 mg de produit attendu. F = 93-94°C.

rf = 0,29 (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25)).

25 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O 1780-1726  $\text{cm}^{-1}$

C=N 2238  $\text{cm}^{-1}$

Aromatiques 1616-1579-1506  $\text{cm}^{-1}$

(fluorophényl) thio 1591-1492  $\text{cm}^{-1}$

30 Spectre UV (EtOH)

Max. 254 nm  $\epsilon = 18600$

Infl. 277 nm  $\epsilon = 7500$

Infl. 286 nm  $\epsilon = 4200$

**EXEMPLE 66 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-((4-fluorophényl) sulfonyl) éthyl) 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On ajoute goutte à goutte, à une température inférieure à 29°C, 1,21 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 24  $\text{cm}^3$  de



chlorure de méthylène à 222 mg de produit obtenu à l'exemple 65 dans 4,4 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Après 30 minutes d'agitation, on verse sur 30 cm<sup>3</sup> de thiosulfate de sodium (0,5 M/l), agite 10 minutes, décante et extrait au chlorure de 5 méthylène. On lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)), on obtient 220 mg de produit que l'on cristallise dans l'isopro- 10 panol. On récupère 196 mg de produit attendu. F = 155-156°C. Rf = 0,22 (éluant acétate d'éthyle-cyclohexane (1-1)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O	1783-1727 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
15 Aromatiques	1615-1593-1505-1497 cm <sup>-1</sup>
SO <sub>2</sub>	1314-1150 cm <sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 258 nm      ε = 16700

Infl. 286 nm

20 **EXEMPLE 67 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-((4-fluorophényl) sulfinyl) éthyl) 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzo-nitrile**

On agite pendant 30 minutes à température ambiante, 222 mg de produit obtenu à l'exemple 65, dans 15 cm<sup>3</sup> de méthanol en présence de 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de métaperiodate de sodium (0,1 M/l). On chauffe 1 heure à 40°C la suspension obtenue, ajoute 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 5 cm<sup>3</sup> de solution oxydante. 25

On évapore le méthanol, ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée en chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. 30 On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (9-1)), on obtient 205 mg de produit que l'on cristallise dans l'isopropanol, on récupère 35 180 mg de produit attendu.

F = 145-146°C.

Rf = 0,10 (éluant chlorure de méthylène-acétone (9-1)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1782-1727  $\text{cm}^{-1}$   
 C≡N 2236  $\text{cm}^{-1}$   
 Aromatiques 1615-1592-1505-1493  $\text{cm}^{-1}$   
 Spectre UV (EtOH)

5 Max. 258 nm  $\epsilon = 17600$   
 Infl. 285 nm

En opérant comme indiqué dans l'exemple 28, en utilisant le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile préparé comme à l'exemple 8 et les réactifs appropriés, on a obtenu les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 68** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-((3-méthoxyphényl) méthyl) 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile  
 F = 88-89°C

15 rf = 0,21 (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (7-3))  
 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O 1779-1724  $\text{cm}^{-1}$   
 C≡N 2238  $\text{cm}^{-1}$   
 Aromatiques 1614-1602-1588-1575-1504-1491

20 Spectre UV (EtOH)

Max. 260 nm  $\epsilon = 16800$   
 Infl. 210 nm  $\epsilon = 28500$   
 Infl. 280 nm  $\epsilon = 8900$

**EXEMPLE 69** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-(4-morpholinyl) éthyl) 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile  
 Rf = 0,20 (éluant chlorure de méthylène-acétone (70-30))  
 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O 1779-1725  $\text{cm}^{-1}$   
 C≡N 2235  $\text{cm}^{-1}$   
 30 Aromatiques 1616-1576-1505  $\text{cm}^{-1}$

Spectre UV (EtOH)

Max. 261 nm  $\epsilon = 14000$   
 Infl. 277 nm  $\epsilon = 6900$   
 Infl. 286 nm  $\epsilon = 3600$

35 **EXEMPLE 70** : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile  
 a) Préparation de l'isothiocyanate

A une solution de 22  $\text{cm}^3$  d'eau distillée et 1  $\text{cm}^3$  de

thiophosgène on ajoute lentement 2,23 g de 1-trifluorométhyl-4-amino benzonitrile (préparé selon EP 0002892) on agite pendant 1 heure, extrait avec du chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite, on obtient 3 g de produit utilisé tel quel pour l'obtention de l'imine.

**b) Obtention de l'imine**

On mélange à température ambiante 5 g de l'isothiocyanate préparée ci-dessus dans 37 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne en présence du 1,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et ajoute en une fois 2,8 g de 2-[(2-hydroxy éthyl) amino] 2-méthyl propane nitrile, préparé comme indiqué dans la préparation donnée à l'exemple 22, en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. La température s'élève spontanément à 34°C. On laisse revenir à température ambiante en maintenant 1 heure sous agitation, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol (7-3)).

On obtient 5,87 g de produit attendu (F = 181°C, après cristallisation dans l'isopropanol).

**20 EXEMPLE 71 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

On chauffe 1 heure au reflux 4,6 g de produit préparé à l'exemple 70 dans 65 cm<sup>3</sup> de méthanol en présence de 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N. On refroidit à température ambiante et verse sur 300 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (acétate d'éthyle-cyclohexane (1-1)), recueille les fractions rf = 0,14 et obtient après cristallisation dans le chlorure de méthylène et cyclohexane 4,37 g de produit attendu. F = 130°C. Analyse C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S = 357,36

	C %	H %	F %	N %	S %
Calculé	50,42	3,95	15,95	11,76	8,97
Trouvé	50,3	3,9	15,9	11,6	8,9

**35 Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)**

OH	3626 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
C=O	1763 cm <sup>-1</sup>

Aromatiques 1615-1578-1504  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 72 :** 4-(4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) 5- $^3\text{H}$  benzonitrile

**a) Préparation du benzonitrile tritié**

5 On mélange à température ambiante 15 mg de 2-trifluorométhyl 4-amino 5-bromo benzonitrile dans 200  $\mu\text{l}$  d'acétate d'éthyle en présence de 6,5  $\mu\text{l}$  de triéthylamine et 2 mg de palladium sur charbon actif puis introduit du tritium (1,42 bar). On filtre, rince à l'acétate d'éthyle et évapore à 10 sec, à température ambiante et obtient environ 66,6 G.Bq (1,8 Ci) de produit.

**b) Préparation de l'isothiocyanate tritié.**

On ajoute 150  $\mu\text{l}$  d'une solution à 10 % de thiophosphène dans le chloroforme au produit obtenu ci-dessus, dans 150  $\mu\text{l}$  15 d'eau et agite 45 minutes à température ambiante. On dilue avec 0,5 ml d'eau et 1 ml de chloroforme, extrait au chloroforme, évapore le solvant sous pression réduite, reprend dans du toluène et obtient 50,7 G.Bq (1,37 Ci) de produit attendu que l'on conserve à  $-80^\circ\text{C}$ .

**20 c) Préparation de l'imine tritiée.**

Après avoir éliminé le toluène du mélange ci-dessus, sous pression réduite, on ajoute 130  $\mu\text{l}$  de tétrahydrofuranne à 1 % de triéthylamine, ajoute 13  $\mu\text{l}$  de 2-[(2-hydroxyéthyl) amino] 2-méthylpropane nitrile préparé comme indiqué à l'exemple 22, 25 puis de nouveau 130  $\mu\text{l}$  de tétrahydrofuranne à 1 % de triéthylamine. On agite 30 minutes à température ambiante et élimine les solvants sous pression réduite.

Préparation du 2-trifluorométhyl 4-amino 5-bromo benzonitrile utilisé au départ de l'exemple 72. On refroidit à  $0^\circ\text{C}$ , 30 une solution de 2-trifluorométhyl 4-amino benzonitrile (préparé selon EP 0002892) (5 moles) dans 25  $\text{cm}^3$  de méthanol et ajoute du brome (5,2 moles). On laisse revenir à température ambiante, agite 3 heures, alcalinise à l'aide de triéthylamine puis ajoute une solution aqueuse de thiosulfate de sodium. On 35 élimine les solvants, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant pour obtenir le produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

NH <sub>2</sub>	3612-3408 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2230 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1621-1556-1506 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 73 :** 4-(4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) 5-<sup>3</sup>H benzonitrile

On chauffe à 100°C, le produit obtenu à l'exemple précédent dans 180 µl d'eau et ajoute 60 µl d'acide chlorhydrique 2N. On agite 5 minutes au reflux puis ajoute environ 600 mg de glace, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et obtient 34,7 G.Bq (937 mCi) de produit. Après chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (60-40)) on obtient 19 G.Bq (513 mCi) de produit attendu.

**EXEMPLE 74 :** 4-(4,4-diméthyl 3-(3-hydroxypropyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

En opérant comme à l'exemple 22 en utilisant au départ 2 g d'isothiocyanate et 1,2 g de l'aminonitrile approprié, on obtient 1,70 g de produit attendu.

rf = 0,25 (chlorure de méthylène-acétone (65-35)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH	3630 cm <sup>-1</sup>
=NH	3314-1676 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2235 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1614-1578-1481 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 75 :** 4-(4,4-diméthyl 3-(3-hydroxypropyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

En opérant comme à l'exemple 71 à partir de 240 mg de produit obtenu à l'exemple 74, on obtient 226 mg de produit attendu. F = 149-150°C.

Rf = 0,32 (éluant chlorure de méthylène-acétone (75-25)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH	3626 cm <sup>-1</sup>
C=O	1763 cm <sup>-1</sup>
C≡N	2236 cm <sup>-1</sup>
Aromatiques	1615-1580-1504-1483 cm <sup>-1</sup>

**EXEMPLE 76 :** 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

En opérant comme à l'exemple 22, en utilisant au départ 2 g d'isothiocyanate et 1,38 g de l'aminonitrile approprié, on

obtient 2,08 g de produit attendu.

rf = 0,25 (chlorure de méthylène-acétone (65-35)).

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

	OH	3630 $\text{cm}^{-1}$
5	=NH	3314-1675 $\text{cm}^{-1}$
	C≡N	2235 $\text{cm}^{-1}$
	Aromatiques	1614-1577-1504 $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 77 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

10 En opérant comme à l'exemple 71, à partir de 300 mg de produit obtenu à l'exemple 76, on obtient 236 mg de produit attendu. F = 78-79°C.

Rf = 0,31 (éluant chlorure de méthylène-acétone (75-25)).

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

15	OH	3624 $\text{cm}^{-1}$
	C=O	1762 $\text{cm}^{-1}$
	C≡N	2237 $\text{cm}^{-1}$
	Aromatiques	1615-1580-1504 $\text{cm}^{-1}$
	Spectre UV (EtOH)	

20 Max. 232 nm  $\epsilon = 19500$

Max. 254 nm  $\epsilon = 24000$

Infl. 266 nm

**EXEMPLE 78 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-méthoxyéthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

25 En opérant comme à l'exemple 22, en utilisant au départ 2,5 g d'isothiocyanate et 1,56 g d'aminonitrile appropriés, on obtient 2,36 g de produit attendu.

Rf = 0,23 (chlorure de méthylène-acétone (92,5-7,5)).

Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

30	=NH	3314 $\text{cm}^{-1}$
	C≡N	2236 $\text{cm}^{-1}$
	Aromatiques	1614-1578-1504 $\text{cm}^{-1}$
	C=N	1675 $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 79 : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-méthoxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile**

35 En opérant comme à l'exemple 71, à partir du produit obtenu à l'exemple 78, on obtient le produit attendu.

F = 98-99°C.

Rf = 0,32 (éluant chlorure de méthylène-acétone (99-1))

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

C=O 1757 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

5 Aromatiques 1615-1580-1504 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 232 nm ε = 18200

Max. 254 nm ε = 22400

Inf. 265 nm

10 **EXEMPLE 80** : 4-(4,4-diméthyl 3-(1-méthyléthyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

En opérant comme à l'exemple 22, en utilisant au départ 2,5 g d'isothiocyanate et 1,32 g de l'aminonitrile approprié, on obtient 880 mg de produit attendu.

15 rf = 0,20 (chlorure de méthylène-acétone (96-4)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

=NH 3310-1675 cm<sup>-1</sup>

C≡N 2236 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1614-1580-1504 cm<sup>-1</sup>

20 **EXEMPLE 81** : 4-(4,4-diméthyl 3-(1-méthyléthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

En opérant comme à l'exemple 11, à partir de 880 mg de produit obtenu à l'exemple 80 et 35 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 6N et après extraction au chloroforme, on obtient 744 mg de

25 produit attendu. F = 203-204°C.

Rf = 0,45 (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (1-1)).

Spectre IR (CHCl<sub>3</sub>)

OH 3626 cm<sup>-1</sup>

C=O 1753 cm<sup>-1</sup>

30 C≡N 2232 cm<sup>-1</sup>

Aromatiques 1615-1580-1504 cm<sup>-1</sup>

Spectre UV (EtOH)

Max. 232 nm ε = 18900

Max. 235 nm ε = 22500

35 Inf. 273 nm

**EXEMPLE 82** : 3-(3,4-dichlorophényl 5,5-diméthyl 1-(3-hydroxypropyl) 4-imino 2-imidazolidine thione

On opère comme à l'exemple 51, à partir de 2,4 g d'iso-

cyanate de 3,4-dichlorophényle et 1,6 g d'aminonitrile approprié. Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétone (64)), on obtient 2,16 g de produit attendu.  
rf = 0,25

5 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

OH 3630  $\text{cm}^{-1}$  + associé  
C=NH 3294-1676  $\text{cm}^{-1}$  (F)  
Aromatiques 1595-1569-1482  $\text{cm}^{-1}$

**EXEMPLE 83 : 3-(3,4-dichlorophényl 5,5-diméthyl 1-(3-hydroxy-10 propyl) 2-thioxo 4-imidazolidinone**

On opère comme à l'exemple 52, en utilisant 0,88 g de produit obtenu à l'exemple 82 et 35  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 6N. Après extraction au chloroforme, on obtient 0,79 g de produit attendu. F = 202-203°C.

15 Spectre IR ( $\text{CHCl}_3$ )

C=O 1753  $\text{cm}^{-1}$   
C≡N 2232  $\text{cm}^{-1}$   
Aromatiques 1615-1580-1504  $\text{cm}^{-1}$   
Spectre UV (EtOH)

20 Max. 232 nm  $\epsilon$  = 18900  
Max. 235 nm  $\epsilon$  = 22500  
Inf. 273 nm

**EXEMPLE 84 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H)**

25 benzonitrile

**a) 4-amino 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

On refroidit à -180°C et mélange sous atmosphère inerte :  
16 mg de 2-trifluorométhyl 4-amino 5-bromo benzonitrile,  
2 mg de palladium sur charbon actif

30 200  $\mu\text{l}$  d'acétate d'éthyle,  
6,5  $\mu\text{l}$  de triéthylamine,  
puis laisse sous atmosphère de tritium et ramène à 20°, la pression est alors de 1,68 bar.

On agite à fin d'absorption (p = 0,42 bar), refroidit à  
35 -180°C, récupère l'excès de tritium, ramène à 20° puis filtre,  
rince à l'acétate d'éthyle et concentre le filtrat à 40°C sous pression réduite.

On obtient 68 GBq, de produit attendu.



**b) 4-thioisocyanate 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

On mélange sous atmosphère d'argon :

34 GBq de dérivé amino tritié, préparé ci-dessus,

150  $\mu$ l d'eau déminéralisée,

5 150  $\mu$ l de solution de thiophosgène à 10 % dans le chloroforme.

On agite à 20°C durant 45 mn, décante, réextrait au chloroforme, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite.

Le thioisocyanate obtenu est utilisé tel quel pour le  
10 stade suivant.

**c) 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

Au thioisocyanate préparé au stade b), on mélange sous argon :

15 350  $\mu$ l de tétrahydrofuranne à 1 % de triéthylamine et

20  $\mu$ l de propanonitrile préparé comme indiqué ci-dessous.

On agite 2 heures à 20°C et concentre à 20°C sous pression réduite.

L'imine est utilisée telle quelle pour le stade suivant.

20 **Préparation du 2-(4-hydroxybutylamino) 2-méthyl-propanonitrile**  
utilisé au stade c)

On mélange 550  $\mu$ l de cyanydrine de l'acétone, 500  $\mu$ l de 4-amino 1-butanol, agite 16 heures à 20°C, le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

25 **EXEMPLE 85 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

A l'imine préparée à l'exemple 84, on ajoute :

- 200  $\mu$ l d'acide chlorhydrique 2N, porte au reflux 5 mn, ramène à 20°C, dilue par 1 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait à l'acétate

30 d'éthyle, lave à l'eau et concentre sous pression réduite.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (6-4)).

On obtient 2,8 GBq de produit attendu.

**EXEMPLE 86 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

**a) 4-amino 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

On mélange, sous atmosphère d'azote 377 mg de cyanure

cuivreux  $^{14}\text{C}$  (9 GBq) et 1,0732 g de 4-bromo 3-(trifluorométhyl) benzénamine dans 8 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide.

On chauffe 4 heures au reflux, refroidit ensuite à 0°C, dilue par 20 cm<sup>3</sup> d'acétone et filtre l'insoluble. Le filtrat 5 est concentré à 70°C sous pression réduite. Le résidu est repris au chlorure de méthylène, filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite.

Le benzonitrile ( $^{14}\text{C}$ ) obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-cyclohexane 10 (70-30)).

On obtient 0,558 g (6,62 GBq) de produit attendu.

**b) 4-thioisocyanate 2-(trifluorométhyl) benzo ( $^{14}\text{C}$ ) nitrile**

On mélange sous atmosphère d'azote :

189 mg de benzonitrile ( $^{14}\text{C}$ ) préparé au stade a)  
15 2,7 cm<sup>3</sup> d'eau et  
85 µl de thiophosgène.

On agite vigoureusement 5 mn, ajoute 30 µl de thiophosgène et agite une heure à 20°C, puis extrait au chloroforme, lave à l'eau, sèche et concentre sous pression réduite.

20 Le thioisocyanate obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

**c) 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo ( $^{14}\text{C}$ ) nitrile**

Au thioisocyanate obtenu au stade b), on ajoute sous 25 atmosphère d'azote, 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, le propanonitrile préparé comme indiqué ci-dessous en solution dans 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 150 µl de triéthylamine.

On chauffe 30 mn au reflux et concentre sous pression réduite.

30 L'imine obtenue est utilisée telle quelle pour le stade suivant.

**Préparation du 2-(4-hydroxybutylamino) 2-méthyl-propanonitrile utilisé au stade C**

On mélange 220 µl de ..... et 200 µl  
35 de 4-amino 1-butanol, agite 16 heures à 20°C, dilue par 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, sèche, filtre et concentre le filtrat sous pression réduite.

Le propanonitrile obtenu est utilisé tel quel pour le

stade suivant.

**EXEMPLE 87 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

A l'imine obtenue à l'exemple 86, on ajoute :

5 6 cm<sup>3</sup> de méthanol et

1,6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N.

On porte au reflux 45 mn, refroidit à 20°C, dilue par 10 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau et concentre sous pression réduite.

10 Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éluant éther-acétonitrile-cyclohexane (50-15-35)).

On obtient 328 mg de produit attendu.

**EXEMPLE 88 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-oxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

15 a) 4-amino 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile

On opère comme au stade a) de l'exemple 84 en utilisant :

16 mg de 4-amino 5-bromo 2-trifluorométhyl benzonitrile,

2 mg de palladium sur charbon actif,

200 µl d'acétate d'éthyle,

20 6,5 µl de triéthylamine.

On obtient 68 GBq de produit attendu.

b) 4-isocyanate 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile

On mélange sous atmosphère d'argon :

34 GBq de dérivé amino tritié, préparé ci-dessus,

25 100 µl de phosgène à 20 % dans le toluène.

On porte une heure à 80°C, ajoute à nouveau 100 µl de phosgène et chauffe une heure à 80°C, on répète cette opération encore une fois puis concentre à 20°C, sous pression réduite.

30 L'isocyanate obtenu est utilisé tel quel pour le stade suivant.

c) 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-oxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile

A l'isocyanate obtenu au stade b), on ajoute sous atmos-

35 phère d'argon :

200 µl de chlorure de méthylène,

50 µl de la solution chlorométhylénique de propanonitrile

préparé comme indiqué ci-dessous et

20  $\mu$ l de triéthylamine.

On agite 30 mn, ajoute à nouveau 50  $\mu$ l de la solution de propanonitrile, agite encore 30 mn et concentre à 20°C sous pression réduite.

- 5 L'imine est utilisée telle quelle pour le stade suivant.  
**Préparation du 2-(4-hydroxybutylamino) 2-méthyl propanonitrile, utilisé au stade c)**

On mélange 220  $\mu$ l de cyanhydrine de l'acétone et 200  $\mu$ l de 4-amino 1-butanol, agite 16 heures à 20°C, dilue par 3 cm<sup>3</sup>  
10 de chlorure de méthylène et sèche sur sulfate de magnésium.

La solution décantée ainsi obtenue est utilisée telle quelle pour le stade suivant.

**EXEMPLE 89 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) (5-<sup>3</sup>H) benzonitrile**

- 15 A l'imine obtenue à l'exemple 88, on ajoute 200  $\mu$ l de méthanol, 50  $\mu$ l d'acide chlorhydrique 2N, porte au reflux 45 mn, ramène à 20°C, dilue par 1 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau et concentre à 20°C sous pression réduite.

- 20 Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (7-3 puis 5-5)).

On obtient 16 GBq de produit attendu.

**MODE OPERATOIRE :**

- 25 **EXEMPLE 90 : 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-oxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**  
**a) 4-amino 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

On opère comme à l'exemple 86 stade a), en utilisant 377 mg de cyanure cuivreux <sup>14</sup>C, 1,0732 g de 4-bromo 3-trifluorométhyl benzénamine et 8 cm<sup>3</sup> de DMF.  
30

On obtient 0,558 g (6,62 GBq) de produit attendu.

- b) 4-isoxyanato 2-(trifluorométhyl) benzo (<sup>14</sup>C) nitrile**

On mélange sous atmosphère d'azote 182,4 mg de benzonitrile (<sup>14</sup>C) (0,97 mmol), 2 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 1 cm<sup>3</sup> de phosgène  
35 à 20 % dans le toluène.

La solution obtenue est portée 22 heures à 60°C, puis concentrée à 60° sous pression réduite.

L'isocyanate obtenu est utilisé tel quel pour le stade

suisant.

c) 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-imino 2-oxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo ( $^{14}\text{C}$ ) nitrile

A l'isocyanate préparé au stade b), on ajoute sous azote, 5 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène (sur siliporite NK 30), le propanonitrile préparé comme à l'exemple 86, en solution dans 1,5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, 150 µl de triéthylamine.

On agite une heure à 20°C et concentre sous pression 10 réduite.

L'imine est utilisée telle quelle pour le stade suivant.

**EXEMPLE 91 :** 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzo ( $^{14}\text{C}$ ) nitrile

A l'imine obtenue à l'exemple 90, on ajoute :

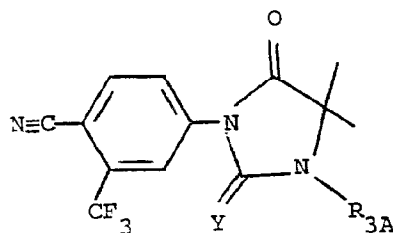
15 5 cm<sup>3</sup> de méthanol et

1,2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N, on porte au reflux 40 mn, ramène à 20°C, dilue par 10 cm<sup>3</sup> d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau et concentre sous pression réduite.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur 20 silice (éluant éther-acétonitrile-cyclohexane (50-15-35)).

On obtient 289 mg (1,26 GBq) de produit attendu.

En plus des produits décrits ci-dessus, les produits suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention, à savoir les produits de 25 formule :

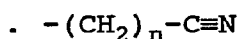
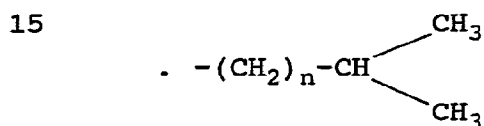
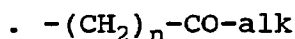
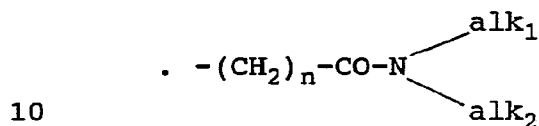
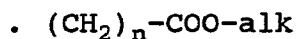
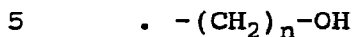
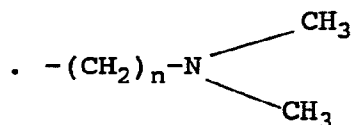


dans laquelle  $Y_A$  représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_{3A}$  a les valeurs suivantes :

.  $-(CH_2)_nCl$

.  $-(CH_2)_nS-\text{C}_6\text{H}_4-F$

.  $-(CH_2)_nSO_2-\text{C}_6\text{H}_4-F$



20

alk, alk<sub>1</sub> et alk<sub>2</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone et n représente un nombre entier compris entre 1 et 4.

**EXEMPLE 92** : On a préparé des comprimés ayant la composition  
25 suivante :

- 4-(5-oxo-2-thioxo-3,4,4-triméthyl 1-imidazoliny1)
  - 2-(trifluorométhyl) benzonitrile ..... 100 mg
  - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à ..... 300 mg
- (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de  
30 magnésium).

#### Etude pharmacologique des produits de l'invention

##### 1) Etude de l'affinité des produits de l'invention pour le récepteur androgène

##### 35 Récepteur androgène.

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 180-200 g, castrés de 24 heures, sont sacrifiés, les prostates prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un potter verre-verre, dans

une solution tamponnée (Tris 10mM, saccharose 0,25M, PMSF (phénylméthanesulfonylfluoride) 0,1mM, Molybdate de sodium 20mM, HCl pH 7,4 ; auxquels on ajoute extemporanément 2mM de DTT (DL dithiothreitol), à raison de 1 g de tissu pour 8 ml de 5 tampon.

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé à 0°C, 45 minutes à 105 000 g. Des aliquotes du surnageant obtenu (=cytosol), sont incubées 30 minutes et 24 heures à 0°C, avec une concentration constante (T) de Testostérone tritiée et en présence 10 de concentrations croissantes (0 à  $2500 \cdot 10^{-9}M$ ), soit de testostérone froide, soit des produits à tester. La concentration de Testostérone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la méthode d'adsorption au charbon-dextran. **Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).**

15 On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée B/T en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et B/T en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé. On détermine la droite d'équation  $I_{50} = (B/T_{\max} +$   
20  $B/T_{\min}) / 2$ .

B/T max= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

B/T min= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un 25 grand excès d'hormone froide ( $2500 \cdot 10^{-9}M$ ).

Les intersections de la droite  $I_{50}$  et des courbes, permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur. L'affi-  
30 nité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminé par l'équation  $ARL = 100 (CH) / (CX)$ .

On obtient les résultats suivants exprimés en ARL.

Produit de référence (Testostérone) : 100

		Incubation : 30 minutes	Incubation : 24 heures
5	Produit de l'exemple 1	27,5	3
	Produit de l'exemple 2	22	6
	Produit de l'exemple 4	21	5
	Produit de l'exemple 11	28	8
	Produit de l'exemple 12	128	92
10	Produit de l'exemple 13	31	39
	Produit de l'exemple 14	27	7
	Produit de l'exemple 15	69	24
	Produit de l'exemple 23	110	163
	Produit de l'exemple 58	31	
15	Produit de l'exemple 77	300	

2) Détermination de l'activité androgène ou anti-androgène des produits de l'invention à l'aide du dosage de l'ornithine

20 décarboxylase.

- Protocole de traitement

Des souris mâles SWISS âgées de 6 semaines, et castrées de 24 heures, reçoivent par voie orale les produits à étudier (suspension en méthyl cellulose à 0,5 %), simultanément avec  
25 une injection sous-cutanée de Propionate de testostérone 3 mg/kg (solution en huile de sésame, contenant 5 % d'alcool benzylique) pour déterminer l'activité anti-androgène. L'activité agoniste est déterminée en l'absence de propionate de testostérone.

30 Les produits à étudier ainsi que le Propionate de testostérone sont administrés sous un volume de 10 ml/kg.

16 heures après les traitements, les animaux sont sacrifiés, les reins prélevés, puis homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un broyeur téflon-verre dans 10 volumes de tampon Tris-HCl  
35 50 mM (pH 7,4) contenant 250 uM de phosphate de pyridoxal, 0,1 mM EDTA, et 5 mM de dithiothreitol. L'homogenat est ensuite centrifugé à 105000 g pendant 45 mn.

- Principe de dosage



mélange isotopique d'ornithine froide et d'ornithine tritiée en putrescine froide et putrescine tritiée.

La putrescine est ensuite recueillie sur des papiers sélectifs, échangeurs d'ions. Après séchage, l'excès d'ornithine tritiée et froide non transformée est éliminé, par 3 lavages d'ammoniaque 0,1 M. Les papiers sont séchés, puis la radioactivité est comptée après addition de scintillant Aqualite.

Les résultats sont exprimés en fmoles ( $10^{-15}$  M) de putrescine tritiée formée/heure/mg de protéines.

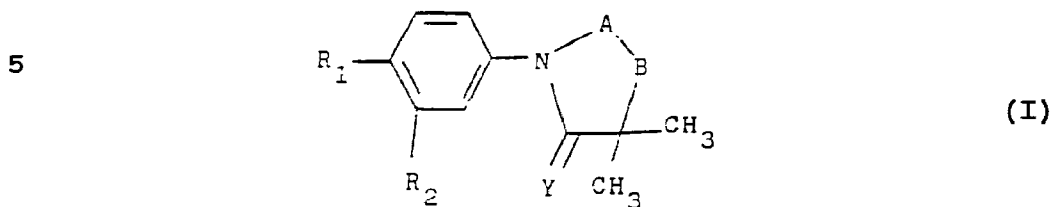
On obtient les résultats suivants :

	Produit de l'exemple 11 : Antagonisme (PO)	3 mg/kg	: 83 %
	Produit de l'exemple 12 : Antagonisme (PO)	0,1 mg/kg	: 12 %
		0,3 mg/kg	: 36 %
15		1 mg/kg	: 68 %
		3 mg/kg	: 94 %
		10 mg/kg	: 99 %
	: Agonisme (PO)	10 mg/kg	: 0 %
	Produit de l'exemple 14 : Antagonisme (PO)	3 mg/kg	: 87 %
20	Produit de l'exemple 15 : Antagonisme (PO)	0,3 mg/kg	: 4 %
		1 mg/kg	: 82 %

**Conclusion :** Les tests indiqués ci-dessus montrent que les produits de l'invention testés possèdent une forte activité anti-androgène et sont dénués d'activité agoniste.

REVENDICATIONS

1) Les produits de formule générale (I) :

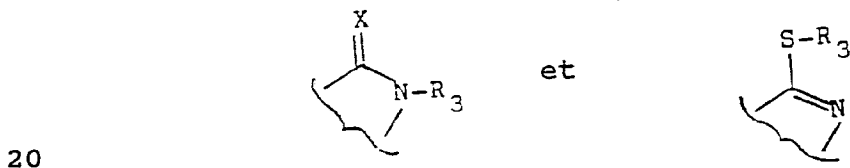


10 dans laquelle :

$R_1$  représente un radical cyano ou nitro ou un atome d'halogène,

$R_2$  représente un radical trifluorométhyle ou un atome d'halogène,

15 le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_3$  est choisi parmi les radicaux suivants :

- un atome d'hydrogène,
  - les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle
- 25 ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy, halogène, mercapto, cyano, acyle ou acyloxy ayant au plus 7 atomes de carbone, S-aryle éventuellement substitué, dans lequel l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, car-
- 30 boxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino ou un radical hétérocyclique comprenant 3 à 6 chaînons et renfermant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote,
- 35 les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone,

les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle, Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical

5 =NH,

à l'exception des produits dans lesquels le groupement -A-B- représente le radical :



dans lequel X représente un atome d'oxygène et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH et R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente un radical nitro ou un atome d'halogène.

2) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle Y représente un atome d'oxygène, à l'exception des produits dans lesquels le groupement -A-B- représente le radical :



dans lequel X représente un atome d'oxygène et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un radical trifluorométhyle et R<sub>1</sub> représente un radical nitro ou un atome d'halogène.

3) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement :



dans lequel X représente un atome de soufre et R<sub>3</sub> a la

signification indiquée à la revendication 1.

4) Les produits de formule (I) selon la revendication 3, dans laquelle  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone éventuellement

5 substitué par un radical hydroxy.

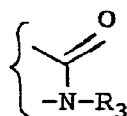
5) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle  $R_1$  représente un radical cyano ou un atome d'halogène.

6) Les produits de formule (I) selon la revendication 5, dans laquelle  $R_1$  représente un atome de chlore.

7) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2, dans laquelle le groupement -A-B- représente un groupement :



ou un groupement :



dans lequel  $R_3$  représente un radical alkyle ou alkényle ayant au plus 4 atomes de carbone ou un radical aralkyle éventuellement substitué.

8) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dont les noms suivent :

- le 4-(5-oxo-2-thioxo-3,4,4-triméthyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile,
- le 4-(4,4-diméthyl-5-oxo-2-thioxo 1-imidazolidinyl)-2-(trifluorométhyl)-benzonitrile,
- le 4-[4,4-diméthyl 3-(2-hydroxyéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 30 - le 3-(3,4-dichlorophényl) 2-thioxo 1,5,5-triméthyl 4-imidazolidinone,
- le 4-(4,4-diméthyl 3-(4-hydroxybutyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

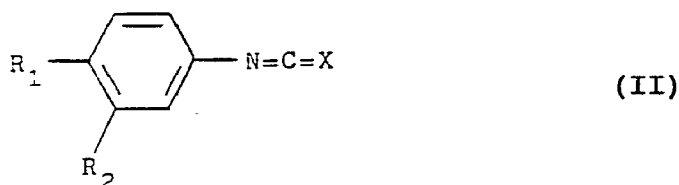
9) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1, 2 et 7, dont les noms suivent :

- le 1-(4-nitro-3-(trifluorométhyl) phényl)-3,4,4-triméthyl-2,5-imidazolidinedione,

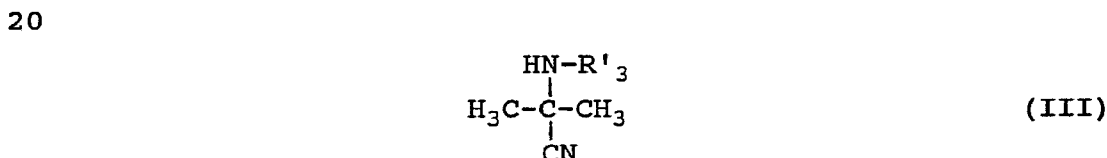
- le 4-[[4,5-dihydro 4,4-diméthyl 5-oxo 2-(phénylméthyl) thio] 1H-imidazol-1-yl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- l'acide 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinebutanoïque,
- 5 - le 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(4-hydroxybutyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

10) Procédé de préparation des produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

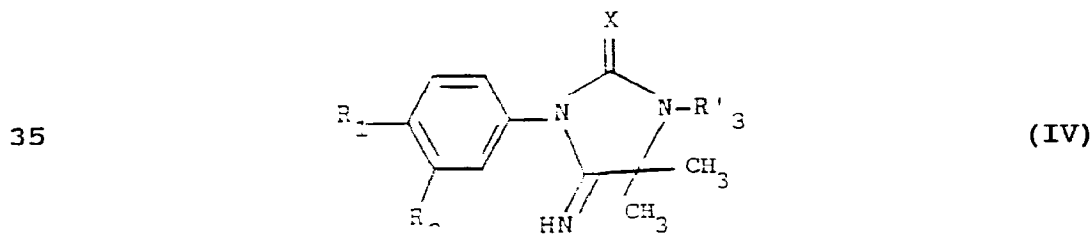
- 10 soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :

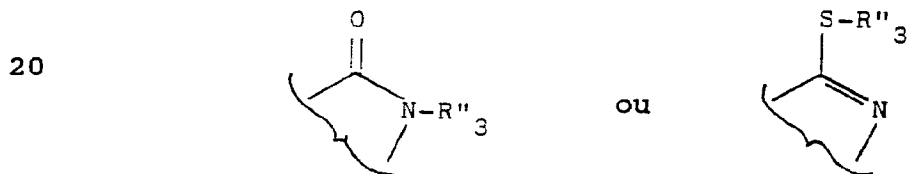


- 25 dans laquelle  $R'_3$  a les valeurs indiquées ci-dessus pour  $R_3$  dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que si  $R_1$  représente un radical nitro ou un atome d'halogène, si  $R_2$  représente un atome d'halogène ou un radical  $CF_3$  et X représente un atome
- 30 d'oxygène,  $R'_3$  ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, pour obtenir un produit de formule (IV) :

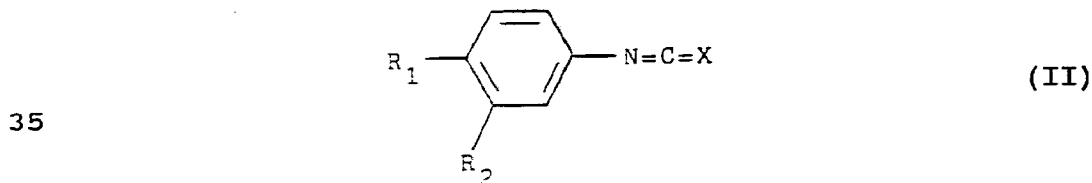


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X$  et  $R'_3$  ont la signification précédente, produits de formule (IV) que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

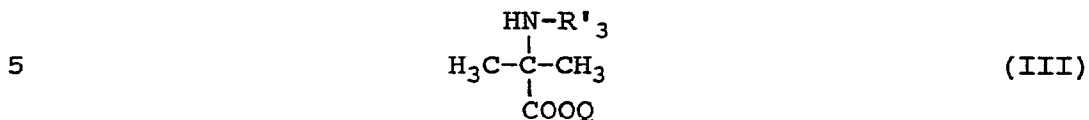
- 5 a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;
- b) réaction d'hydrolyse du groupement  $>C=NH$  en fonction cétone et le cas échéant transformation du groupement  $>C=S$  en groupement  $>C=O$  ;
- 10 c) réaction de transformation du ou des groupements  $>C=O$  en groupement  $>C=S$  ;
- d) action sur les produits de formule (IV) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, et après hydrolyse au groupement  $>C=NH$  en fonction cétone d'un réactif de formule  $Hal-R''_3$
- 15 dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et  $Hal$  représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement  $-A-B-$  représente le groupement



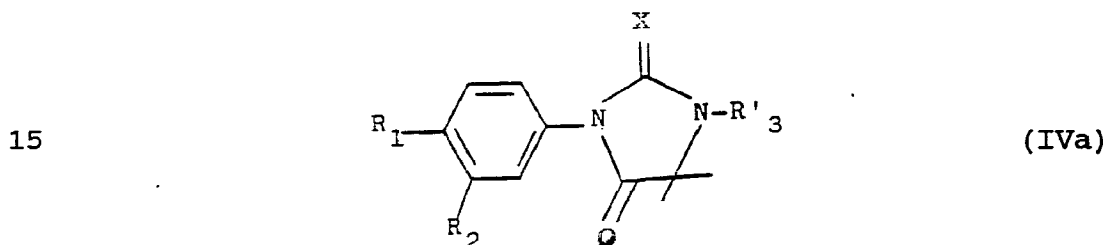
- dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment
- 25 puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,
  - soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un pro-
  - 30 duit de formule (II) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $X$  ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



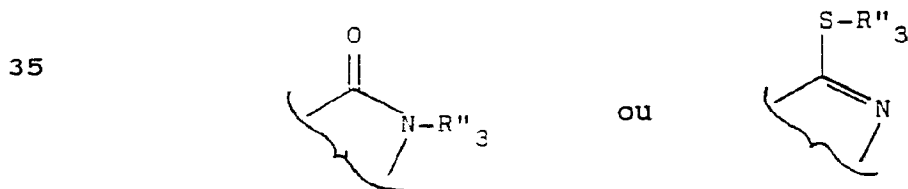
dans laquelle  $R'_3$  a la signification indiquée ci-dessus et  $Q$  représente soit un atome de métal alcalin ou un radical alkyle  
10 renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :



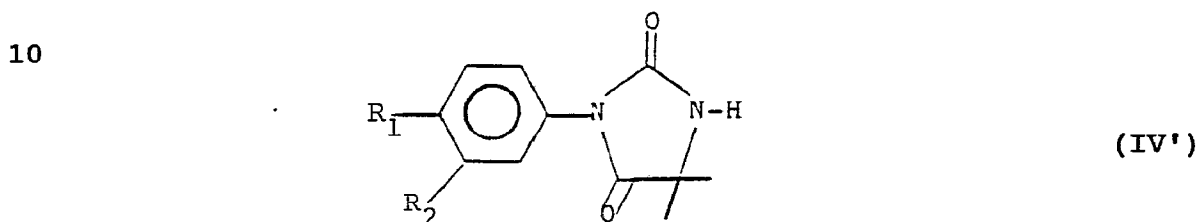
20 dans laquelle  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R'_3$  ont la signification indiquée ci-dessus que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R'_3$  ;
- 25 b) réaction de transformation du ou des groupements  $>\text{C}=\text{O}$  en groupement  $>\text{C}=\text{S}$  ou le cas échéant du groupement  $>\text{C}=\text{S}$  en groupement  $>\text{C}=\text{O}$  ;

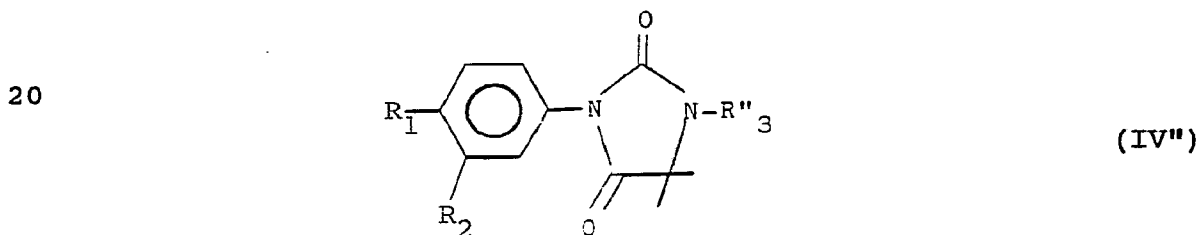
c) action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle  $R'_3$  représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule  
30  $\text{Hal-R}''_3$  dans laquelle  $R''_3$  a les valeurs de  $R'_3$  à l'exception de la valeur hydrogène et  $\text{Hal}$  représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement  $-\text{A}-\text{B}-$  représente le groupement :



dans lesquels  $R''_3$  a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification, soit l'on fait agir un réactif de formule  $\text{Hal-R}''_3$  dans laquelle Hal et  $R''_3$  ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :



15 pour obtenir un produit de formule (IV'') :



25 produit de formule (IV'') que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter  $R''_3$  puis le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;  
 b) réaction de transformation du ou des groupements  $>\text{C}=\text{O}$  en groupements  $>\text{C}=\text{S}$ .

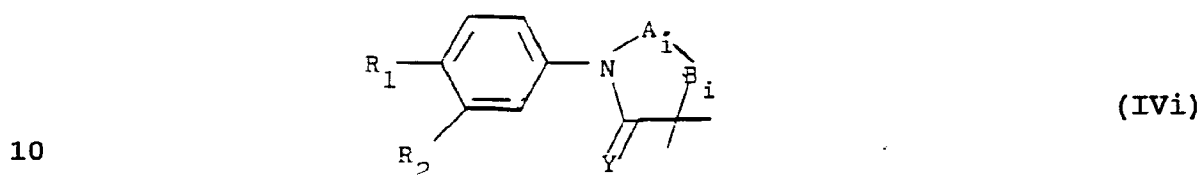
11) A titre de médicaments, les produits de formule (I) tels que définis aux revendications 1 à 7, pharmaceutiquement acceptables.

12) A titre de médicaments, les produits de formule (I) tels que définis à la revendication 8 ou 9.



13) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 11 et 12.

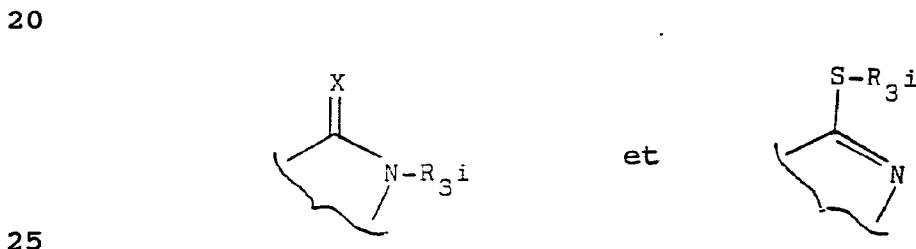
14) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de 5 formule (IVi) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et Y ont les significations indiquées à la revendication 1 et le groupement :



est choisi parmi les radicaux :



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et  $R_{3i}$  est choisi parmi les valeurs de  $R_3$  comportant une fonction réactive protégée.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9208431  
FA 473234

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 091 596 (CELAMERCK) *Document complet*	1-11
	---	
A	EP-A-0 001 813 (HOFFMANN-LA ROCHE) *Document complet*	1-11
	---	
A	EP-A-0 436 426 (ROUSSEL-UCLAF) *Document complet*	1-11
	---	
A	FR-A-2 075 751 (SUMITOMO) *Document complet*	1-11
	---	
A	US-A-4 473 393 (KRISHEN L. NAGPAL) *Document complet*	1-11
	---	
A	US-A-4 753 957 (HAK-FOON CHAN) *Document complet*	1-11
	---	
A	US-A-B379038 (ARTHUR MAGNANI) *Document complet*	1-11
	---	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 81, no. 7, 19 Août 1974, Columbus, Ohio, US; abstract no. 34559b, 'sumitomo' page 149 ;colonne L ; * abrégé *	1-11
	---	
D,A	& JP-A-7 387 030 (SUMITOMO)	1-11
	---	
D,A	FR-A-2 329 276 (ROUSSEL-UCLAF) *Document complet*	1-11
	---	
E	EP-A-0 494 819 (ROUSSEL-UCLAF) *Document complet*	1-11
	-----	
Date d'achèvement de la recherche <b>05 MARS 1993</b>		Examineur <b>LUYTEN H.W.</b>
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		